

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-073004

(43)Date of publication of application : 15.03.1994

(51)Int.Cl.

C07D211/60
 A61K 31/44
 A61K 31/445
 A61K 31/47
 A61K 31/505
 C07D401/12
 C07D401/14
 // (C07D401/12
 C07D211:00
 C07D215:00)
 (C07D401/12
 C07D211:00
 C07D213:00)
 (C07D401/14
 C07D211:00
 C07D213:00
 C07D215:00
 C07D239:00)

(21)Application number : 05-054142

(71)Applicant : BIO MEGA BOEHRINGER INGELHEIM
RES INC

(22)Date of filing : 15.03.1993

(72)Inventor : ANDERSON PAUL GATES
 SOUCY FRANCOIS
 YOAKIM CHRISTIANE
 LAVALLEE PIERRE
 BEAULIEU PIERRE L

(30)Priority

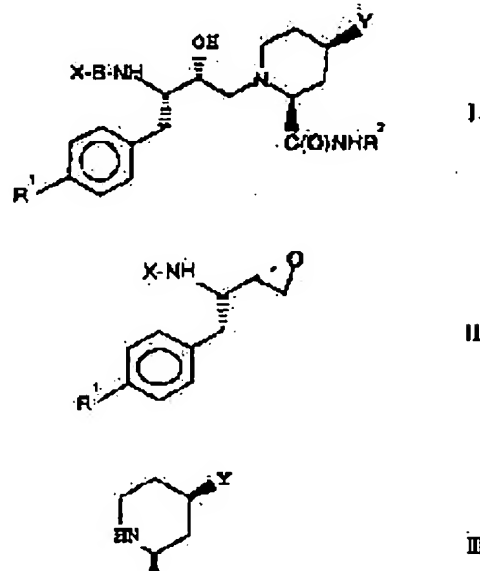
Priority number : 92 850716 Priority date : 13.03.1992 Priority country : US

(54) SUBSTITUTED PIPECOLINIC ACID DERIVATIVE AND HIV PROTEASE INHIBITOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain substituted pipercolinic acid derivatives useful for treatment of HIV infections, inhibiting the activity of HIV protease and suppressing cytopathogenic effects induced by HIV in human cells.

CONSTITUTION: This compound of formula I [X is R³OC(O), R³C(O) or R³NR⁴C(O) (R³ is alkyl, cycloalkyl, phenyl, naphthyl or the like; R⁴ is H or alkyl) or the like; B is absent or NHCHR⁵C(O) (R⁵ is alkyl, cycloalkyl, phenylmethyl or the like); R¹ is H, halogen, OH, alkyl or alkoxy; R² is alkyl; Y is alkyl, cycloalkyl, phenyl or W(CH₂)_nZ (W is O, S, SO or SO₂; Z is alkyl, substituted phenyl or the like; n is 0 or 1) or the like] e.g. N-tert-butyl-1-[3(S)-benzyloxycarbonylamino]-2(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-4(R)-phenylpiperidine-2(S) carboxamide is obtained, when B is absent, by reaction of a compound of formula II with a compound of formula III.



* NOTICES *

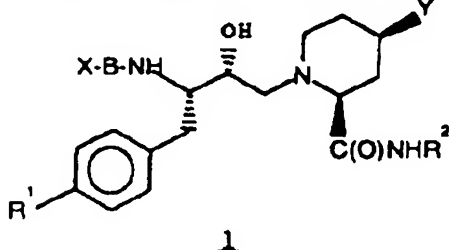
JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Formula 1 [Formula 1]



The compound come out of and shown, or its acid addition salt which may be permitted in thrapeutics. [-- however, the inside of a formula and X -- R3 OC (O), R3 C (O), or R3 NR4 C (O) -- it is (R3 among a formula) (i) Low-grade alkyl and (ii) low-grade cycloalkyl (iii) Phenyl; [Halogen,] The phenyl whose each of phenyl; carried out by 1 **** of hydroxy ** low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI or two substituents is low-grade alkyl or a halogen independently and which was carried out 2 ****s, (iv) Phenyl (low-grade) alkyl or its aromatic series part Halogen, The phenyl (low-grade) alkyl carried out by 1 **** of hydroxy ** low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI, (v) 1-naphthyl or 2-naphthyl, (vi) (Het), or (Het) - (low-grade alkyl) (Het among a formula) the univalent heterocycle radical of 5 containing the hetero atom of 1 or 2 chosen from nitrogen, oxygen, and sulfur or 6 members is shown -- or (vii) -- They are 2-kino RINIRU or 3-kino RINIRU. And R4; or X which is hydrogen or low-grade alkyl It is R3AOCH2 C (O) (R3A among a formula). ;B which is one permutation phenyl or each substituent of whose is low-grade alkyl or a halogen independently, two permutations, or the phenyl carried out 3 ****s They are whether it exists and divalent radical-NHCHR5 C(O)- (among a formula). R5 hydroxy ** low-grade alkyl; -- low-grade cycloalkyl; (low-grade cycloalkyl) -(low-grade alkyl); phenylmethyl; -- or it is the low-grade alkyl carried out by 1 **** of carboxy, low-grade alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, aminocarbonyl (low-grade alkyl), or JI (low-grade alkyl) aminocarbonyl --;R1 hydrogen, a halogen, hydroxy ** low-grade alkyl, or those with low-grade alkoxy ** --;R2 low-grade alkyl -- it is --; and Y -- low-grade alkyl; -- low-grade -- cycloalkyl; phenyl or a halogen -- Phenyl carried out by 1 **** of hydroxy ** low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI; Phenylmethyl or a halogen, It is phenylmethyl carried out by 1 **** of hydroxy ** low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI.; or Y It is W(CH2) n Z (W is oxo-** thio, sulfinyl, or a sulfonyl among a formula Z). low-grade -- phenyl; carried out by 1 **** of alkyl; phenyl or a halogen, hydroxy ** low-grade alkyl, or low-grade ARUKOKISHI -- or (Het) -- it is (the inside of a formula and (Het) are as the above-mentioned definition) --;n is 0 or 1.]

[Claim 2] The inside of a formula and X are R3 OC (O), R3 C (O), or R3 NR4 C (O) (R3 among a formula). Low-grade alkyl, phenyl, 2, 4-dimethylphenyl, 2, 6-dimethylphenyl, 2, 4-dichlorophenyl, 2, 5-dichlorophenyl, 2, 6-difluoro phenyl, 5-fluoro-2-methylphenyl, phenyl (low-grade) alkyl, and phenyl (low-grade) alkyl (the 4th place of a phenyl part -- chloro --) Fluoro, hydroxy ** methyl, or methoxy permutes. 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-furil, 2-thienyl, 2-pyridinyl ; or X whose R4 it is 4-pyridinyl 2-pilus JINIRU methyl, 4-thiazolyl methyl, or 2-kino RINIRU, and is hydrogen or low-grade alkyl It is R3AOCH2 C (O) (R3A among a formula). In the location or two or more locations of 1 chosen from the group which consists of phenyl or 2 and 4, and the 6th place;;B which is 1, 2, or the phenyl carried out 3 ****s with low-grade alkyl or a halogen It does not exist or is divalent radical-NHCHR5 C(O)- (R5 among a formula). Low-grade alkyl or hydroxy ** low-grade alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, (Low-grade alkyl) it is the low-grade alkyl carried out by 1 **** of aminocarbonyl or JI (low-grade alkyl) aminocarbonyl --;R1 hydrogen, chlorine, a

bromine, and a fluorine -- it is --;R2 It is 1-methylethyl, 2-methylpropyl or 1, and 1-dimethyl ethyl.; and Y Low-grade cycloalkyl, phenyl, 4-chlorophenyl, 4-BUOMO phenyl, 4-fluoro phenyl, 4-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, They are phenylmethyl, methyl (4-fluoro phenyl), or (4-methylphenyl) methyl.; or Y It is W (CH₂)_n Z (W and n are as the above-mentioned definition among a formula). Z Low-grade alkyl, phenyl, 2-furyl, 2-thienyl, 2-pyridinyl The compound according to claim 1 which is 3-pyridinyl 4-pyridinyl 4-thiazolyl, 2-pyrimidinyl, 4-methyl-2-pyrimidinyl, 4, and 6-dimethyl-2-pyrimidinyl or 2, and 6-dimethyl-4-pyrimidinyl, or its acid addition salt which may be permitted in therapeutics.

[Claim 3] X among a formula tert-butyloxy carbonyl, carbonyl (2, 6-dimethylphenyl), Carbonyl, carbonyl (2, 5-dichlorophenyl), (2, 4-dichlorophenyl) Carbonyl, carbonyl (5-fluoro-2-methylphenyl), (2, 6-difluoro phenyl) Benzyloxycarbonyl, methoxycarbonyl (4-chlorophenyl), Methoxycarbonyl, methoxycarbonyl (4-methoxyphenyl), (4-hydroxyphenyl) Acetyl, benzoyl, 1-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl, 2-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl, Carbonyl, 2-KINORI nil carbonyl, (2-pilus JINIRU methoxy) Benzylamino carbonyl, N-(2-pilus JINIRU methyl) aminocarbonyl, N-methyl-N-(2-pilus JINIRU methyl) aminocarbonyl, phenoxy acetyl, Acetyl, acetyl (2, 4-dimethyl phenoxy), (2-methylphenoxy) Acetyl, acetyl (2, 4, 6-trimethyl phenoxy), (2, 6-dimethyl phenoxy) They are acetyl or (the 4-fluoro -2, 6-dimethyl phenoxy) acetyl. (4-chloro phenoxy);B It does not exist or is divalent radical-NHCHR⁵ C(O)- (R⁵ among a formula). 1-methylethyl, 1, and 1-dimethyl ethyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1-hydroxyethyl, methyl (methoxycarbonyl), (Ethoxycarbonyl) methyl, methyl (aminocarbonyl), or {(methylamino) carbonyl} methyl -- it is --;R1 It is hydrogen or a fluorine and is;R2. It is 2-methylpropyl or 1, and 1-dimethyl ethyl.; and Y Cyclohexyl, phenyl, 4-chlorophenyl, 4-fluoro phenyl, 4-methoxyphenyl, benzyl, methyl (4-methoxyphenyl), 2-methyl propoxy, phenoxy, and 2-pilus JINIRU oxy-^{**3}-pilus JINIRU oxy-^{**4}-pilus JINIRU oxy-^{**2}-pyrimidinyl oxy-^{**4}-methyl-2-pyrimidinyl oxy-^{**2}-Oxy-^{**2} (2, 6-dimethyl-4-pyrimidinyl) oxy-^{**4} (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) Benzyloxy one, 2-pilus JINIRU methoxy, 3-pilus JINIRU methoxy, 4-pilus JINIRU methoxy, 4-thiazolyl methoxy, phenylthio, Phenyl sulfinyl, a phenyl sulfonyl, 2-PIRIJI nil thio, 3-PIRIJI nil thio, 4-PIRIJI nil thio, 2-pyrimidinyl thio, Thio, thio (2, 6-dimethyl-4-pyrimidinyl), (4-methyl-2-pyrimidinyl) Thio, benzyl thio, benzyl sulfinyl, (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) The compound according to claim 2 which is a benzyl sulfonyl, thio (2-pilus JINIRU methyl), thio (3-pilus JINIRU methyl), or (4-pilus JINIRU methyl) thio, or its acid addition salt which may be permitted in therapeutics.

[Claim 4] X among a formula tert-butyloxy carbonyl, benzyloxycarbonyl, Acetyl, carbonyl (2, 6-dimethylphenyl), 2-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl, They are carbonyl, 2-KINORI nil carbonyl, or {N-methyl-N-(2-pilus JINIRU methyl) amino} carbonyl. (2-pilus JINIRU methoxy);B the valyl, tert-butyl glycol, the isoleucyl, threo nil, or the asparaginyl -- it is --;R1 It is hydrogen or a fluorine and is;R2. It is 1 and 1-dimethyl ethyl.; and Y Phenyl, benzyl, phenoxy, and 2-pyrimidinyl oxy-^{**2} (2, 6-dimethyl-4-pyrimidinyl) oxy-^{**2} 2-pilus JINIRU methoxy, 3-pilus JINIRU methoxy, 4-pilus JINIRU methoxy, Phenylthio, phenyl sulfinyl, a phenyl sulfonyl, 2-PIRIJI nil thio, 3-PIRIJI nil thio, 4-PIRIJI nil thio, 2-pyrimidinyl thio, (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) The compound according to claim 3 which is thio, thio (2-pilus JINIRU methyl), thio (3-pilus JINIRU methyl), or (4-pilus JINIRU methyl) thio, or its acid addition salt which may be permitted in therapeutics.

[Claim 5] X among a formula Acetyl (2-methylphenoxy), (2 and 4-dimethyl phenoxy)-acetyl, (2, 6-dimethyl phenoxy) acetyl or (2, 4, 6-dimethyl phenoxy) acetyl -- it is --;B -- not existing --;R1 hydrogen -- it is --;R2 It is 1 and 1-dimethyl ethyl.; and Y Phenyl, benzyl, phenoxy, 2-pyrimidinyl oxy-^{**2}-pilus JINIRU methoxy, 3-pilus JINIRU methoxy, 4-pilus JINIRU methoxy, phenylthio, phenyl sulfinyl, a phenyl sulfonyl, 2-PIRIJI nil thio, 3-PIRIJI nil thio, 4-PIRIJI nil thio, 2-pyrimidinyl thio, (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) The compound according to claim 3 which is thio, thio (2-pilus JINIRU methyl), thio (3-pilus JINIRU methyl), or (4-pilus JINIRU methyl) thio, or its acid addition salt which may be permitted in therapeutics.

[Claim 6] N-tert-butyl -1 -- the - {3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-(4-fluoro phenyl) butyl}-4(R)-(phenylthio) piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert-butyl-1-{3 (S) - (Benzyloxycarbonylamino) -2 (R) - hydroxy-4-phenyl butyl}-4 (-- R --) - phenyl -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - (benzyloxycarbonylamino) - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - benzyl -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N-tert-butyl -1 -- the - {3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-(phenyl sulfonyl) piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert-butyl -1 -- the - {3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-(phenylthio) piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert-butyl-1- the {3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-phenoxy piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert-butyl-1- the {3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-cyclohexyl

piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert - butyl - one - { - three -- (-- S --) - {-- {-- N - benzyloxycarbonyl - the
 valyl --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) -
 (phenylthio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) -
 {-- {-- N - (benzyloxycarbonyl) - the asparaginy --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four -
 phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N-tert
 - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {-- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (-- R
 --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - phenyl -- a piperidine - two -- (-- S --) - the
 carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {-- N - (benzyloxycarbonyl) - the isoleucyl --}
 -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - phenyl -- a
 piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N - tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {-- N -
 (benzyloxycarbonyl) - the asparaginy --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl
 --} - four -- (-- R --) - phenyl -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {--
 three -- (-- S --) - {-- {-- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one
 - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - benzyl -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N-
 tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {-- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (-
 - R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - (phenyl sulfonyl) -- a piperidine - two --
 (-- S --) - the carboxamide -- N-tert-butyl-1-{3 (S) - {(N- (Benzyloxycarbonyl) - asparaginy} amino}-2 (R)
 - hydroxy-4-phenyl butyl}-4 (R) - A piperidine -2 (Phenyl sulfonyl) (-- S --) - the carboxamide -- N-tert -
 butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {-- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (-- R --
) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - phenoxy -- a piperidine - two -- (-- S --) - the
 carboxamide -- N - tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {-- N - (benzyloxycarbonyl) - the asparaginy
 --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - phenoxy -- a
 piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {-- N -
 (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} -
 four -- (-- R --) - (2-piperidinyl) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one -
 {-- three -- (-- S --) - {-- {-- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy
 one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - cyclohexyl -- a piperidine - two -- (-- S --) - the
 carboxamide -- N-tert-butyl-1- {-- 2(R)-hydroxy-4-phenyl -3 (S) - {-- {(N-(2-KINORI nil carbonyl) valyl}
 amino} butyl} -- the -4(R)-(phenylthio) piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (--
 R --) - hydroxy ones - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the
 asparaginy --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - phenoxy -- a piperidine - two -- (-- S --) - the
 carboxamide -- N-tert-butyl-1- {2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-{(N-(2-KINORI nil carbonyl) asparaginy}
 amino} butyl} -4 (R) - (phenyl sulfonyl) -- PIPERIDI N - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N - tert - butyl
 - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil
 carbonyl) -- the asparaginy --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - (phenylthio) -- a piperidine - two
 -- (-- S --) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy ones - four - phenyl - three
 -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl) -- the valyl --} -- amino
 --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N - tert -
 butyl - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy ones - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-North America Free Trade
 Agreement RENIRU carbonyl) -- the asparaginy --} -- amino --} - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --
) - (phenylthio) -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {-- N
 - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - (4-fluoro phenyl) --
 butyl --} - four -- (-- R --) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N - tert - butyl -
 one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - {(2-pilus JINIRU
 methoxy) -- carbonyl --} -- the isoleucyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - phenyl -- a piperidine
 - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N-tert-butyl -1 -- the - {3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-
 4-phenyl butyl}-4(R)-(2-PIRIJI nil thio) piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert-butyl-1-{3(S)-
 (benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-(4-PIRIJI nil thio)- the piperidine-2(S)-
 carboxamide -- N - tert-butyl-1-{3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-(2-
 pyrimidinyl thio)- the piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert-butyl -1 -- the - {3(S)-
 (benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-(4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl thio)
 piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert-butyl -1 -- the - {3(S)-(benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-
 phenyl butyl}-4(R)-(benzyl thio) piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) -
 {-- {-- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl --
 butyl --} - four -- (-- R --) - (2-PIRIJI nil thio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N-tert -
 butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {-- N - (benzyloxycarbonyl) - the valyl --} -- amino --} - two -- (-- R --

http://www4.ipdl.ncipi.go.jp/cgi-bin/tran web cgi ejje?u=http%3A%2F%2Fwww4.ipdl.ncipi.... 3/17/2006

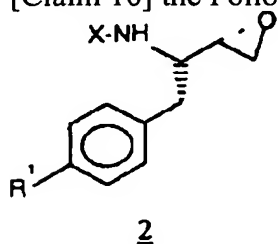
tert - butyl - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy ones - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - (2-pilus JINIRU sulfonyl) - a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy ones - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - (4-pilus JINIRU sulfonyl) -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - {(2, 6-dimethyl-4-pyrimidinyl) -- thio --} -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - {(4-methyl-2-pyrimidinyl) -- thio --} -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy ones - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - (3-pilus JINIRU methoxy) -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy ones - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - (phenylthio) -- a piperidine - two - the carboxamide -- N - tert - butyl - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the asparaginyll --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - {(4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) -- thio --} -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy ones - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the asparaginyll --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - (2-pyrimidinyl thio) -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert-butyl-1-{2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-{N-(2-KINORI nil carbonyl)-N4 - The methyl-asparaginyll amino} butyl}-4(R)-phenoxy-piperidine-2-carboxamide, N-tert - butyl - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) - tert - butyl -- glycyll --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - {(3-pilus JINIRU methyl) -- thio --} -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy ones - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- threo -- nil --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - (phenyl sulfonyl) -- a piperidine - two - the carboxamide -- N - tert - butyl - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) - tert - butyl -- glycyll --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - (4-pilus JINIRU sulfonyl) -- a piperidine - two - the carboxamide -- N - tert - butyl - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) - tert - butyl -- glycyll --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - (2-pilus JINIRU sulfonyl) -- a piperidine - two - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {(2, 6-dimethyl phenoxy) -- acetyl --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - {(3-pilus JINIRU methyl) -- thio --} -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N - tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {(2, 4, 6-trimethyl phenoxy) - acetyl --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - (4-PIRIJI nil thio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {(phenoxy acetyl) -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} -4 (R) - (4-PIRIJI nil thio) - the piperidine-2(S)-carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {(2, 6-dimethyl phenoxy) -- acetyl --} - amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - (4-PIRIJI nil thio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {(2-methylphenoxy) -- acetyl --} - amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - (4-PIRIJI nil thio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {-- two -- four - dichlorophenyl -- carbonyl --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - (4-PIRIJI nil thio) -- a piperidine - two -- (-- two --) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {(2, 5-dichlorophenyl) -- carbonyl --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - (4-PIRIJI nil thio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {(2, 6-difluoro phenyl) -- carbonyl --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - (4-PIRIJI nil thio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- And N-tert-butyl-1-{3 (-- S --) - {-- {(5-fluoro-2-methylphenyl) -- carbonyl --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - (4-PIRIJI nil thio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- from -- becoming -- a group -- from -- choosing -- having -- being according to claim 1 -- a compound .

[Claim 7] The pharmacological constituent containing a compound according to claim 1 or its salt which may be permitted in thrapeutics, and the support which may be permitted pharmacologically.

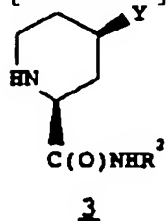
[Claim 8] How to treat a human HIV infectious disease including medicating Homo sapiens with the compound or its salt which may be permitted in thrapeutics of an effective dose according to claim 1.

[Claim 9] How to protect a human cell including processing a human cell by the compound or its salt which may be permitted in therapeutics of an anti-HIV effective dose according to claim 1 from a HIV pathogen.

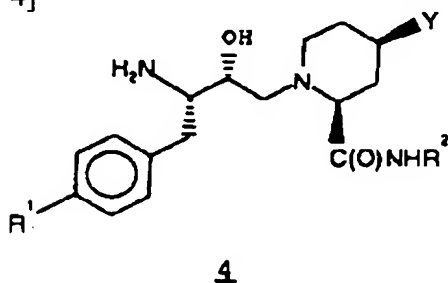
[Claim 10] the Following Process:(a) type 2 -- [Formula 2]



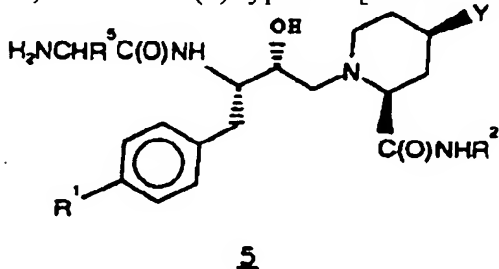
the epoxide of (the inside of a formula, and X and R1 are as having defined claim 1), and a formula 3 -- [Formula 3]



or [obtaining the compound with which the piperidine carboxamide of (the inside of a formula, R2, and Y are as having defined claim 1) is made to react, and a formula 1 (X, R1, R2, and Y are as the above-mentioned definition among a formula, and B does not exist) corresponds] --; or the (b) type 4 -- [Formula 4]



It is [a compound and] carboxylic-acid X-OH (X among a formula) of (the inside of a formula, R1, R2, and Y are as the above-mentioned definition). The reactant derivative of being R3 C (O) of the above-mentioned definition or R3A OCH2 C (O) is made to react. Formula 1 (X is R3 C [of the above-mentioned definition] (O), or R3A OCH2 C (O) among a formula) The corresponding compound with which R1, R2, and Y are as the above-mentioned definition, and B does not exist is obtained, or they are; or the (c) type 4 (R1, R2, and Y among a formula). The compound and formula X-NHCHR5 COOH (X and R5 among a formula) of being as the above-mentioned definition Coupling of the alpha-amino acid of being as the definition of claim 1 is carried out under existence of a coupling agent, and it is a formula 1 (X, R1, R2, and Y among a formula). or [obtaining the corresponding compound of it being as the above-mentioned definition and B being divalent radical-NHCHR5 C(O)- (the inside of a formula and R5 being as the above-mentioned definition)] --; -- or -- the (d) type 5 -- [Formula 5]



It is [a compound and] carboxylic-acid X-OH (X among a formula) of (the inside of a formula, R1, R2, R5, and Y are as the above-mentioned definition). The reactant derivative of being R3 C (O) of the above-

mentioned definition or $R^3AOCH_2C(O)$ is made to react, and it is a formula 1 (X). It is $R^3C(O)$ of the above-mentioned definition, or $R^3AOCH_2C(O)$, and is R^1 and R^2 . And Y the corresponding compound of it being as the above-mentioned definition and B being divalent radical- $NHCHR^5C(O)-$ (the inside of a formula and R^5 being as the above-mentioned definition) -- obtaining --; -- subsequently (e) How to manufacture the compound or the acid addition salt which may be permitted in thrapeutics including changing the compound of the formula 1 obtained by the request in the above-mentioned section (a), (b), (c), or (d) into the corresponding acid addition salt which may be permitted in thrapeutics of the formula 1 according to claim 1.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the operation of the compound for repulsing the infectious disease produced by the compound in which the activity over a specific retrovirus is shown, the manufacture approach of the compound, its pharmacological formula object, and the retrovirus.

[0002]

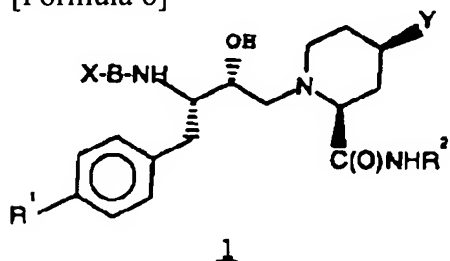
[Description of the Prior Art] The retrovirus known as a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in 1983 was established as a pathogen of acquired immunodeficiency **** (acquired immunode-ficiency syndrome). R.C. Galo and "Scientific American" by L. MONTANI yell, 259 (4), 40 (1988) reference. This virus serves as an epidemic like making fear have. Recently, the virus and the human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) which are related very much are identified more as the 2nd pathogen of an acquired immunode-ficiency syndrome. The compound which checks the duplicate of HIV in the outside of a living body is discovered by identifying the human immunodeficiency virus (HIV) as a pathogen, and developing the approach of growing up this virus in large quantities. the most important class of inhibition compound identified by this approach -- the group of a dideoxy nucleoside -- it is -- that 3'-azide-3'-deoxythymidine (known also as zidovudine or AZT) -- and more, 2'3'-dideoxyinosine (known also as didanosine or DDI) is used in thrapeutics, and, recently, has managed the specific patient according to a **** HIV infectious disease. When this kind of compound checks reverse transcription, barring the life cycle of HIV is discovered. This enzyme converts Virus RNA into a double strand deoxyribonucleic acid (DNA), and is an indispensable enzyme for a HIV duplicate in itself. Besides inhibition of reverse transcription, the term of others of a HIV life cycle is identified as a target for development of anti-HIV medicine. The target of 1 which has received increasing cautions is an enzyme which is known as a HIV protease and by which the HIV code was carried out. Like reverse transcriptase, the code of this enzyme is carried out by the pol gene, and it is indispensable to growth of HIV. This is a causative agent which emits the enzyme containing the structural protein (for example, p17 and p24) and itself which perform specific division in gag (p55) or gag-pol (p180) protein, and are seen in mature infectivity virion. Therefore, the inhibitor of a HIV protease can block a HIV life cycle.

[0003] The increment in the interest with which the HIV protease was filled is reflected in the increment in a report of discovery of the matter which checks an enzyme over the past several years. For example, refer to the paper of the bacteria about D.W. Nor Bec and D.J. kemp, "Annual Reports In Medicinal Chemistry", and the protease inhibitor by 26,141 (1991). As the latter paper is indicated and it is reported by J. D.H. Rich et al., "Med.Chem.", 33 and 1285 (1990) and N.A. Roberts et al., "Science", and 248 and 358 (1990) Two powerful HIV protease inhibitor systems are understood by arranging a hydroxy ethylamine transition state prototype (TSA) in the peptide which has p17 / p24 substrate decomposition part array. biological research of the lead compound of continuation of Roberts and others -- H.A. exaggerated tons, "Virology", 179 and 508 (1990), J.A. Martin et al., and "Biochem.Biophys.Res.Communit." -- it is reported by 176, 180 (1991) and J.C. Craig et al., "Antiviral Chemistry and Chemotheraphy", and 2,181 (1991). An indication of others of the HIV protease inhibitor which has the hydroxy ethylamine TSA : which includes the following -- B.K. pewters and the Europe patent application No. 346847 published on December 20, 1989 G. B. DOREIYA et al., Europe patent application No. 352000 published on January 24, 1990, D. J. kemps, Europe patent application No. 402646 published on December 19, 1990, K -- the E.B. Per Cars et al., the Canadian patent application No. 2,030,415 published on June 12, 1991, J.A. Martin and S. red show, and the Europe patent application No. 432695 published on June 19, 1991.

[0004]

[Elements of the Invention] This application indicates the permutation pipercolic acid (pipercolinic acid) derivative which has the ethylamine TSA introduced into it. These derivatives are the powerful inhibitors of a HIV protease. Furthermore, the capacity which checks the cytopathogenic effectiveness by which HIV induction was carried out in the human cell is shown about these compounds. Since it has comparatively alternative operation and property that no toxicity is clearly, in these property lists, the compound is effective as drugs for repulsing a HIV infectious disease. The compound of this invention is a formula 1 [0005].

[Formula 6]



[0006] It is the acid addition salt which comes out, is shown or may be permitted in therapeutics. However, the inside of a formula and X are R³ OC (O), R³ C (O), or R³ NR⁴ C (O) (R³ among a formula). (i) Low-grade alkyl and (ii) low-grade cycloalkyl (iii) Phenyl; [Halogen,] The phenyl;(iv) phenyl (low-grade) alkyl or the aromatic series part whose each of two substituents is low-grade alkyl or a halogen independently and which was carried out 2 ****s Phenyl carried out by 1 **** of hydroxy ** low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI; A halogen, hydroxy ** The phenyl (low-grade) alkyl carried out by 1 **** of low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI, (v) 1-naphthyl or 2-naphthyl, (vi) (Het), or (Het) - (low-grade alkyl) (Het) The univalent heterocycle radical of 5 containing the hetero atom of 1 or 2 chosen from nitrogen, oxygen, and sulfur or 6 members is shown. or (vii) 2-kino RINIRU or 3-kino RINIRU -- it is -- R⁴ [and] ; or X which is hydrogen or low-grade alkyl is R³AOCH₂ C (O) (inside of formula and R³A is one permutation phenyl or each substituent of whose is low-grade alkyl or a halogen independently, two permutations, or the phenyl carried out 3 ****s);

[0007] B is whether it exists and divalent radical-NHCHR⁵ C(O)- (among a formula). R⁵ hydroxy ** low-grade alkyl; -- low-grade cycloalkyl; (low-grade cycloalkyl) -(low-grade alkyl); phenylmethyl; -- or it is the low-grade alkyl carried out by 1 **** of carboxy, low-grade alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, aminocarbonyl (low-grade alkyl), or JI (low-grade alkyl) aminocarbonyl --;R¹ hydrogen, a halogen, hydroxy ** low-grade alkyl, or those with low-grade alkoxy ** --;R² low-grade alkyl -- it is --; and Y -- low-grade alkyl; -- low-grade -- cycloalkyl; phenyl or a halogen -- Phenyl carried out by 1 **** of hydroxy ** low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI; Phenylmethyl or a halogen, It is phenylmethyl carried out by 1 **** of hydroxy ** low-grade alkyl or low-grade ARUKOKISHI.; or Y It is W(CH₂)_n Z (W is oxo- ** thio, sulfinyl, or a sulfonyl among a formula Z). low-grade -- phenyl; carried out by 1 **** of alkyl; phenyl or a halogen, hydroxy ** low-grade alkyl, or low-grade ARUKOKISHI -- or (Het) -- it is (the inside of a formula and (Het) are as the above-mentioned definition) --;n is 0 or 1.

[0008] the phrase "B does not exist" used by this detail letter about a formula 1 should understand that it means that Notation B serves as covalent bond which combines "X" with the 2nd amino group (it combines with "B" in the case of others). The suitable group of the compound of this invention is a formula 1 (X among a formula). They are R³ OC (O), R³ C (O), or R³ NR⁴ C (O) (R³ among a formula). Low-grade alkyl, phenyl, 2, 4-dimethylphenyl, 2, 6-dimethylphenyl, 2, 4-dichlorophenyl, 2, 5-dichlorophenyl, 2, 6-difluoro phenyl, The 4th place of 5-fluoro-2-methylphenyl, phenyl (low-grade) alkyl, and a phenyl part Chlorine, The phenyl (low-grade) alkyl permuted by a fluorine, fluoro, hydroxy ** methyl, or methoxy, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-furil, 2-thienyl, 2-pyridinyl 4-pyridinyl 2-pilus JINIRU methyl, 4-thiazolyl methyl, or 2-kino RINIRU -- it is -- R⁴ they are hydrogen or low-grade alkyl --; -- or -- X It is R³AOCH₂ C (O) (inside of formula and R³A is 1, 2, or the phenyl carried out 3 ****s by low-grade alkyl or the halogen in the location or two or more locations of 1 chosen from the group which consists of phenyl or 2 and 4, and the 6th place).;

[0009] B does not exist or is divalent radical-NHCHR⁵ C(O)- (R⁵ among a formula). Low-grade alkyl or hydroxy ** low-grade alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, (Low-grade alkyl) it is the low-grade alkyl carried out by 1 **** of aminocarbonyl or JI (low-grade alkyl) aminocarbonyl --;R¹ hydrogen, chlorine, a bromine, or a fluorine -- it is --;R² It is 1-methylethyl, 2-methylpropyl or 1, and 1-dimethyl ethyl.; and Y Low-grade

cycloalkyl, phenyl, 4-chlorophenyl, 4-BUROMO phenyl, 4-fluoro phenyl, 4-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, They are phenylmethyl, methyl (4-fluoro phenyl), or (4-methylphenyl) methyl.; or Y It is W (CH₂)ⁿ Z (W and n are as the above-mentioned definition among a formula). Z Low-grade alkyl, phenyl, 2-furyl, 2-thienyl, 2-pyridinyl 3-pyridinyl 4-pyridinyl 4-thiazolyl, 2-pyrimidinyl, 4-methyl-2-pyrimidinyl, 4, and 6-dimethyl-2-pyrimidinyl or 2, and 6-dimethyl-4-pyrimidinyl -- it is -- or [being shown] -- or it is the acid addition salt which may be permitted in thraapeutics.

[0010] The more desirable group of the compound of this invention is a formula 1 (X among a formula). tert-butyloxy carbonyl, carbonyl (2, 6-dimethylphenyl), Carbonyl, (2 and 5-dichlorophenyl)-carbonyl, (2, 4-dichlorophenyl) Carbonyl, carbonyl (5-fluoro-2-methylphenyl), (2, 6-difluoro phenyl) Benzyloxycarbonyl, MEOKISHI (4-chlorophenyl) carbonyl, Methoxycarbonyl, methoxycarbonyl (4-methoxyphenyl), (4-hydroxyphenyl) Acetyl, benzoyl, 1-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl, 2-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl, Carbonyl, 2-KINORI nil carbonyl, (2-pilus JINIRU methoxy) Benzylamino carbonyl, N-(2-pilus JINIRU methyl) aminocarbonyl, N-methyl-N-(2-pilus JINIRU methyl) aminocarbonyl, phenoxy acetyl, Acetyl, acetyl (2, 4-dimethyl phenoxy), (2-methylphenoxy) Acetyl, acetyl (2, 4, 6-trimethyl phenoxy), (2, 6-dimethyl phenoxy) They are acetyl or (the 4-fluoro -2, 6-dimethyl phenoxy) acetyl. (4-chloro phenoxy);B It does not exist or is divalent radical-NHCHR⁵ C(O)- (R⁵ among a formula). 1-methylethyl, 1, and 1-dimethyl ethyl, 1-methylpropyl, It is 2-methylpropyl, 1-hydroxyethyl, methyl (methoxycarbonyl), methyl (ethoxycarbonyl), methyl (aminocarbonyl), or {(methylamino) carbonyl}-methyl, and is;R₁. They are hydrogen or a fluorine.;

[0011] R₂ It is 2-methylpropyl or 1, and 1-dimethyl ethyl.; and Y Cyclohexyl, phenyl, 4-chlorophenyl, 4-fluoro phenyl, 4-methoxyphenyl, benzyl, methyl (4-methoxyphenyl), 2-methyl propoxy, phenoxy, and 2-pilus JINIRU oxy-³-pilus JINIRU oxy-⁴-pilus JINIRU oxy-²-pyrimidinyl oxy-⁴-pilus JINIRU oxy-²-pyrimidinyl oxy-²-pilus JINIRU methoxy, 3-pilus JINIRU methoxy, 4-pilus JINIRU methoxy, 4-thiazolyl methoxy, phenylthio, Phenyl sulfinyl, a phenyl sulfonyl, 2-PIRIJI nil thio, 3-PIRIJI nil thio, 4-PIRIJI nil thio, 2-pyrimidinyl thio, Thio, thio (2, 6-dimethyl-4-pyrimidinyl), (4-methyl-2-pyrimidinyl) Thio, benzyl thio, benzyl sulfinyl, (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) a benzyl sulfonyl, thio (2-pilus JINIRU methyl), thio (3-pilus JINIRU methyl), or (4-pilus JINIRU methyl) thio -- it is -- or [being shown] -- or it is the acid addition salt which may be permitted in thraapeutics.

[0012] The most desirable group of a compound is a formula 1 (X among a formula). tert-butyloxy carbonyl, benzyloxycarbonyl, acetyl, Carbonyl, 2-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl, (2, 6-dimethylphenyl) They are carbonyl, 2-KINORI nil carbonyl, or {N-methyl-N-(2-pilus JINIRU methyl) amino} carbonyl. (2-pilus JINIRU methoxy);B the valyl, tert-butyl glycy, the isoleucyl, threo nil, or the asparaginy -- it is --;R₁ It is hydrogen or a fluorine and is;R₂. It is 1 and 1-dimethyl ethyl.; and Y Phenyl, benzyl, phenoxy, and 2-pyrimidinyl oxy-²-pilus JINIRU methoxy, 3-pilus JINIRU methoxy, 4-pilus JINIRU methoxy, Phenylthio, phenyl sulfinyl, a phenyl sulfonyl, 2-PIRIJI nil thio, 3-PIRIJI nil thio, 4-PIRIJI nil thio, 2-pyrimidinyl thio, (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl) thio, thio (2-pilus JINIRU methyl), thio (3-pilus JINIRU methyl), or 4-(pilus JINIRU methyl) thio -- it is -- it is the acid addition salt which is shown or may be permitted in thraapeutics.

[0013] The most desirable group of others of a compound is a formula 1 (X among a formula). Acetyl, acetyl (2, 4-dimethyl phenoxy), (2-methylphenoxy) (2, 6-dimethyl phenoxy) acetyl or 2 and 4, and 6-dimethyl-phenoxy acetyl -- it is --;B -- not existing --;R₁ hydrogen -- it is --;R₂ and as having defined Y immediately before -- it is -- or [being shown] -- or it is the acid addition salt which may be permitted in thraapeutics. It is related with the compound of a formula 1 (the inside of a formula and B are divalent radical-NHCHR⁵ C(O)-), and is R₅. As for the asymmetric carbon atom to support, it is desirable to have (S) arrangement. The pharmacological constituent for the therapy of the human HIV infectious disease containing the compound of a formula 1 or its salt which may be permitted in thraapeutics, and the support which may be permitted by the pharmaceutical-sciences target is contained within the limits of this invention. The range of this invention also includes the approach of treating a human HIV infectious disease including medicating Homo sapiens with the compound of the formula 1 of an effective dose, or its salt which may be permitted in thraapeutics. The approach of protecting the human cell which includes processing a human cell by the compound of the formula 1 of an anti-HIV effective dose or its salt which may be permitted in thraapeutics again from a HIV pathogen is included by the range. The manufacture approach of the compound of a formula 1 is explained below. The abbreviation generally used in this specification in order to display amino acid and a protective group is based on advice of the biochemistry naming IUPAC-IUB committee. "European Journal of Biochemistry" 138, 9 (1984) reference. For example,

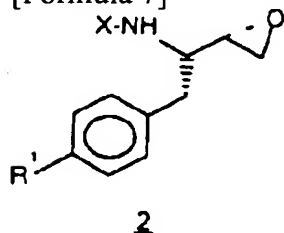
Val, Ile, Thr, Asn, and Leu show the residue of L-valine, L-isoleucine, L-threonine, L-asparagine, and L-leucine, respectively.

[0014] The independent or branched chain-like alkyl group containing the straight chain-like alkyl group and the carbon atom of 3-4 with which the phrase "low-grade alkyl" used in this specification combining the radical of 1 contains the carbon atom of 1-6 is meant, and methyl, ethyl, propyl, butyl, hexyl, 1-methylethyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl and 1, and 1-dimethyl ethyl is included. The independent or saturation cyclic hydrocarbon radical whose phrase "low-grade cycloalkyl" used in this specification combining the radical of 1 contains the carbon atom of 3-6 is meant, and cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, and cyclohexyl are included. The phrase "low-grade alkoxy one" used in this specification means the alkoxy group of the shape of a branched chain containing the straight chain-like alkoxy group and the carbon atom of 3-4 containing the carbon atom of 1-6, and includes methoxy and ethoxy ** propoxy, HEKISOKISHI, 1-methylethoxy, butoxy and 1, and 1-dimethylethoxy. The latter radical is usually known as tert-butyloxy. The phrase "a halogen" used into this specification is a halogen radical chosen from a bromine, chlorine, a fluorine, and iodine. The phrase "residue" about amino acid means the radical obtained from the corresponding alpha-amino acid by removing the hydroxyl of a carboxy group, and the hydrogen of 1 of alpha-amino group. A phrase "tert-butyl glycy" shows the amino acid residue of the 2(S)-amino -3 and 3-dimethyl butanoic acid, and a phrase "the N4-methyl asparaginy" shows the amino acid residue of 2(S)-amino-4-methylamino-4-oxo-butanoic acid.

[0015] The phrase "Het" used into this specification is a univalent radical which hydrogen is removed and is obtained from the saturation or partial saturation heterocycle of 5 containing the hetero atom of 1-2 which are chosen from nitrogen, oxygen, and sulfur, or 6 members. To arbitration, this heterocycle may be supporting the substituent; for example, low-grade alkyl, and low-grade alkoxy ** halogen, amino, or low-grade alkylamino of 1 or 2. The example of the heterocycle permuted by suitable heterocycle and arbitration includes pyrrolidine, tetrahydrofuran, thiazolidine, pyrrole, 1H-imidazole, 1-methyl-1H-imidazole, isoxazole, thiazole, 2-methyl thiazole, 2-aminothiazole, piperidine, 1, 4-dioxane, 4-morpholine, pyridine, 2-methylpyridine, pyrimidine, 4-methylpyrimidine and 2, and 4-dimethylpyrimidin. The phrase "the support which may be permitted pharmacologically" used into this specification does not give an operation harmful to an active ingredient, but it is [for an active ingredient] nonpoisonous and, generally it means an inactive excipient.

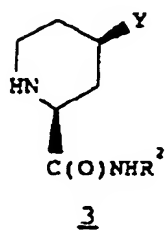
[0016] The phrase "an effective dose" used into this specification means the amount as which the compound of this invention effective enough was beforehand determined to HIV in in the living body. Generally, the reaction condition by which it is known that it is suitable for reagin is used for the compound of a formula 1, and it is manufactured by the learned approach. Edit according [the publication of an approach] to "Annual Reports In Organic Synthesis-1990" K. turn BAL, Academic Press, Incorporated, U.S. California San Diego, 1990 (and the above-mentioned "annual reports"), edit by "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry" B.S. fur varnish, The long man group Limited, British Essex, 1986, and edit with "The peptides: Analysis, Synthesis, and Biology" E. glasses, A standard textbook like Academic Press, U.S. New York State New York, 1979-1987, and 1-9 volumes sees. When it explains especially, the compound of a formula 1 is the following process:(a) type 2 [0017].

[Formula 7]

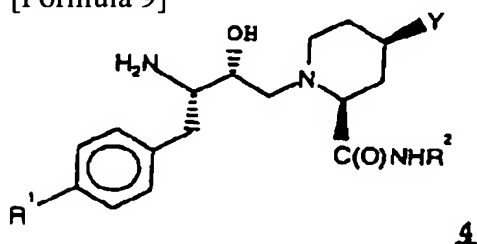


It is [the epoxide of (the inside of a formula, and X and R1 are as the above-mentioned definition), and] a formula 3 [0018].

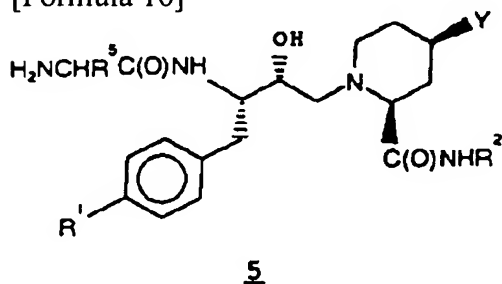
[Formula 8]



or [obtaining the compound with which the piperidine carboxamide of (the inside of a formula, R2, and Y are as the above-mentioned definition) is made to react, and a formula 1 (X, R1, R2, and Y are as the above-mentioned definition among a formula, and B does not exist) corresponds] --; -- or -- (b) type 4 [0019]
[Formula 9]



[0020] It is [a compound and] carboxylic-acid X-OH (X among a formula) of (the inside of a formula, R1, R2, and Y are as the above-mentioned definition). The reactant derivative of being R3 C (O) of the above-mentioned definition or R3AOCH2 C (O) is made to react. Formula 1 (X is R3 C [of the above-mentioned definition] (O), or R3AOCH2 C (O) among a formula) The corresponding compound with which R1, R2, and Y are as the above-mentioned definition, and B does not exist is obtained, or they are; or the (c) type 4 (R1, R2, and Y among a formula). The compound and formula X-NHCHR5 COOH (X and R5 among a formula) of being as the above-mentioned definition Coupling of the alpha-amino acid of being as the above-mentioned definition is carried out under existence of a coupling agent, and it is a formula 1 (X, R1, R2, and Y among a formula). They are [whether it is as the above-mentioned definition and B obtains the corresponding compound of being divalent radical-NHCHR5 C(O)- (the inside of a formula and R5 being as the above-mentioned definition), and]; or the (d) type 5 [0021].
[Formula 10]



[0022] It is [a compound and] carboxylic-acid X-OH (X among a formula) of (the inside of a formula, R1, R2, R5, and Y are as the above-mentioned definition). The reactant derivative of being R3 C (O) of the above-mentioned definition or R3AOCH2 C (O) is made to react, and it is a formula 1 (X). It is R3 C(O) R3AOCH2 C (O) or R3AOCH2 C (O), and is R1 and R2. And Y the passage of the above-mentioned definition -- it is -- B -- divalent radical-NHCHR5 C(O)- it is (the inside of a formula and R5 are as the above-mentioned definition) -- obtaining --; -- subsequently (e) It can be manufactured more by changing the compound of the formula 1 obtained by the request in the above-mentioned section (a), (b), (c), or (d) into the corresponding acid addition salt which may be permitted in therapeutics. The kind of the compound of a formula 1 (the inside X of a formula is N-protective group usually used, for example, Boc and Z, Fmoc, or p-methoxybenzyloxy carbonyl) is acquired most easily and conveniently by a process (a) and (C). Since this kind is easy to come to hand easily, it is useful as intermediate field for the suitable path which manufactures each compound of a formula 1 (the inside X of a formula is except N-protective group usually used) through each process (b) and (d). As intermediate field, therefore, the compound of this kind of formula 1 The amino terminal isolation amine which deprotection was carried out (that is, a protective group is removed), and was subsequently obtained A final manufacture of the compound of a formula 1 (the inside

X of a formula is except N-protective group usually used, for example, 2-pilus JINIRU methoxycarbonyl, and 2-KINORI nil carbonyl) sake, According to a process (b) and (d), it is used by whether B exists or it exists as a compound of a formula 4 or a formula 5, respectively.

[0023] If it says more clearly, according to the above-mentioned process (a), the compound of a formula 1 (B does not exist among a formula) can be manufactured by N-alkylation reaction including adding epoxide 2 to the piperidine carboxamide 3. This reaction can be conveniently carried out in the temperature of 20-110 degrees C by putting in the two above-mentioned reacting matter in the state of contact into an inert solvent, for example, ethanol, a tetrahydrofuran, or dimethylformamide. Although reaction time is influenced by temperature and the property of reacting matter, the general range is 2 - 24 hours. When the compound of a formula 1 (B does not exist among a formula) makes the compound with which a formula 4 corresponds, and the reactant derivative of carboxylic-acid X-OH react according to a process (b), it is obtained, respectively. the acid halide which a suitable reactant derivative is the acylating agent which can offer suitable acyl group X-CO, and corresponds -- a chloride or a bromide, activity ester, an anhydride, or the mixed anhydride is included suitably. This reaction is performed according to an approach to have been known for carrying out a reaction including a means to give desired selectivity to reacting matter, and conditions choosing the suitable ratio of reacting matter, or by giving the protective group known by the request for reacting matter besides either which competes with the reaction radical to mean temporarily. Generally, this reaction is performed the reaction time of the range of 15 minutes - 24 hours in the temperature of 0-50 degrees C in an inert solvent, for example, a tetrahydrofuran, dimethylformamide, or methylene dichloride.

[0024] According to the process (c), the compound of a formula 1 (the inside B of a formula is divalent radical-NHCHR⁵ C(O)- (the inside of a formula and R⁵ are as the above-mentioned definition)) can be obtained under existence of a coupling agent by carrying out coupling of the compound of a formula 4, and the alpha-amino acid of formula X-NHCHR⁵ COOH. Using a coupling agent and promoting dehydration coupling of the isolation carboxyl of the reacting matter of 1 and the isolation amino group of other reacting matter is, for example, the volume ["The Peptides: Analysis, Synthesis, and Biology" / the 1st-8th volume] above-mentioned reference, known well. As an example of a suitable coupling agent, there is a 1 and 1'-carbonyldiimidazole or N, and N'-dichloro hexyl-carbodiimide. As other examples, there is a 1-hydroxy benzotriazol [under existence of N and N-dicyclohexylcarbodiimide] or N-ethyl-N'-[(3-dimethylamino) propyl] carbodiimide. A very practical and useful coupling agent is its tris-(dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate independently available (benzotriazol-1-yloxy) on the commercial target used under existence of 1-hydroxy benzotriazol. other very practical and useful coupling agents -- commercial -- available 2-(1H-benzotriazol-1-IRU)- it is N, N, and N'N'-tetramethyl URONIUMU tetrafluoroborate.

[0025] A coupling reaction is performed in methylene dichloride, an acetonitrile, or an inert solvent like dimethylformamide. Diisopropyl ethylamine or a superfluous organic amine like N-methyl morpholine is added, and a reaction mixture is maintained to abbreviation pH 8. Reaction temperature is usually the range of -20 - 30 degrees C of abbreviation, and reaction time is 8 hours from for 15 minutes. If a process (d) is referred to, this process will be performed by the same approach as the approach described above about the process (b), if it only removes using the compound of a formula 5 instead of the compound of a formula 4 as starting material. The epoxide of the formula 2 used as starting material in a process (a) can be manufactured by the approach which was learned or was learned. If it says in detail especially, the epoxide of a formula 2 can be manufactured by the approach which was indicated by the Europe patent application No. 346,847 by the B.K. pewters of December 20, 1989 issue, or was indicated by above-mentioned patent pending.

[0026] The starting material of others in these processes, i.e., the pyrrolidine carboxamide of a formula 3, and the compound of formulas 4 and 5 are new, therefore are the object of this invention. The suitable approach for manufacture of the compound of formulas 4 and 5 was already explained above. or [that, as for the 3rd kind of a new intermediate product, and the piperidine carboxamide of a formula 3, the many are known] -- or it can be manufactured by choosing suitable 4-permutation piperidine which can be manufactured by the similar approach used for manufacture of known 4-permutation piperidine, and ***** which gives the selected piperidine to an approach to have been known for introducing a carboxamide functional group into the 2nd place of a piperidine. An approach [**** / for permuting the latter] is explained in the following example. The compound of the formula 1 of this invention can be obtained with the gestalt of the acid addition salt which may be permitted in therapeutics. As an example of such a salt, a salt with a polymer acid, for example, a tannic acid, or a carboxymethyl cellulose and an inorganic acid, for example, halide acid, for example, a hydrochloric acid, a sulfuric acid, or a phosphoric acid is in an organic

acid, for example, an acetic acid, a lactic acid, a succinic acid, a benzoic acid, a salicylic acid, methansulfonic acid or p-toluenesulfonic acid, and a list. It converts into the salt which may be permitted pharmacologically [other acid addition salts, for example, avirulent,] in a specific acid addition salt by processing with suitable ion exchange resin by "Helv.Chim.Acta" by R.A. BOISONASU and others, and the approach indicated by 43 and 1849 (1960) by request. Generally, the salt which may be permitted like thraapeutics of the peptide of a formula 1 is biologically [as the peptide itself] equal enough.

[0027] The cell protective effect over the HIV protease inhibition property and HIV pathogen of the compound of the biological viewpoint type 1 or its salt which may be permitted in thraapeutics can be proved by biochemical, microbiological, and the biological method. Especially the effective approach for proving the compound of a formula 1 or its HIV protease inhibition property of a salt which may be permitted in thraapeutics is "recombinant HIV protease HPLC assay." ;H.G. clough SURIHHI et al. and the "Proc.Nat.Acad.Sci.USA" 86,807 (1989) reference based on the capacity for a trial compound to check enzyme division by the HIV protease of the deca peptide (substrate) which has the amino acid sequence in which this approach includes the HIV protease division part where HIV polyprotein was known. The result obtained with the instantiation compound of the detail about this assay and a formula 1 is indicated in the following example. The capacity for the compound of a formula 1 and its salt which may be permitted in thraapeutics to protect a cell from HIV infection can be proved by the microbiological approach of evaluating the inhibition effectiveness of a trial compound over cytopathogenic [of HIV of Homo sapiens T-four cellular in]. Such an example of a type of an approach is indicated by "Science" by "Jpn.J.Cancer Res. (Gann)" by S. Harada and N. Yamamoto, 76,543 (1985), and S. Harada and others, and 229 and 563 (1985). The assay based on the latter approach is indicated in the following example.

[0028] When the compound of this invention or its salt which may be permitted in thraapeutics is used in order to repulse a human HIV infectious disease, a medicine can be prescribed for the patient taking-orally-wise [this peptide] as an excipient containing 1 or the support beyond it which may be permitted pharmacologically, locally, or parenterally, and that rate is determined by the solubility, the chemical property, the selected route of administration, and standard biological custom of that compound. For internal use, said compound or its salt which may be permitted in thraapeutics can be prescribed by the capsule containing the active ingredient of the amount at which the range of about 5-150mg was beforehand appointed into the support which may be permitted pharmacologically, respectively, or unit administration gestalt object like a tablet. Said compound can be prescribed by the excipient which contains an activator 0.05 to 1% preferably 0.01 to 2% and which may be permitted pharmacologically for partial administration. these formula objects -- a cream, a lotion, and a sublingual tablet -- or it can consider as the gestalt of an endermic patch or a cheek patch preferably. For parenteral administration, the compound of a formula 1 is prescribed for the patient hypodermically or by carrying out an intramuscular injection in a vein as a constituent with the excipient or support which may be permitted pharmacologically. For administration by injection, it is desirable to use it in the solution in the sterilized water nature excipient which can also contain the solute of others like a buffer or a preservative enough besides the salt which may be permitted pharmacologically or glucose of an amount, in order to make a solution isosmotic for said compound. The suitable excipient or the support for the above-mentioned formula object is indicated in a standard pharmaceutical-sciences textbook, for example, "Remington's Pharmaceutical Sciences", the 18th edition, a Mac publishing company, U.S. Pennsylvania Easton, and 1990.

[0029] The dose of a compound changes with an administration gestalt object and the specific selected activators. Furthermore, it changes with the specific hosts under a therapy. Generally, a therapy is started by the small few dose more substantially than the optimal dose of a peptide. Then, it is increased by the dose by increasing little by little until the optimal effectiveness is acquired under the environment. Generally, as for this compound, it is most desirable to prescribe a medicine for the patient in the concentration criteria which generally acquire anti-viral effectiveness, without causing any harmful side effects harmful to ***** again. an internal use sake -- this compound or its salt which may be permitted in thraapeutics -- the weight per day of 1kg -- the range of 0.5-15mg -- a medicine is preferably prescribed for the patient in 0.5-5mg about the weight of 1kg. Although the compound of a formula 1 also has the above-mentioned variate in relation to generalized administration, it is 1micro per weight of 1kg g-100microg. A medicine is prescribed for the patient with a dose. Although the formula object indicated above is the effective and comparatively safe physic for the therapy of a HIV infectious disease, such formula object and other anti-viral physic, or possible collaboration administration with ** is not eliminated. Such other anti-viral physic or ** includes fusibility CD 4, zidovudine, didanosine, zalcitabine, phosphono formate 3 sodium, RIBABARIN, aciclovir, or anti-viral interferon (for example, alpha-interferon or interleukin-2).

[0030]

[Example] Hereafter, an example explains this invention in more detail. Especially the percentage or ratio of a solution shows the relation of capacity pair capacity, unless it refuses. Temperature is shown by Centigrade. a proton nuclear-magnetic-resonance (NMR) spectrum -- Bruker 200MHz; recorded on the spectrometer -- a chemical deviation (delta) -- ppm It is reported. The abbreviation used into the example Boc : tert - Butyloxy carbonyl; [BOP] : Tris (Benzotriazol-1-yloxy) Phosphonium hexafluorophosphate; (Dimethylamino) But : tert- Butyl; Bzl : benzyl; -- DIEA:diisopropyl ethylamine; -- DMF : Dimethylformamide; HEPES:N-2-hydroxyethyl piperazine-N'-2-ethane-sulfonic-acid;Et2O: -- diethylether;EtOAc: -- ethyl-acetate;EtOH: -- ethanol;HPLC: -- high-performance-liquid-chromatography;MeOH: -- methanol ;P h:phenyl; -- THF : Tetrahydrofuran;Z : include benzyloxycarbonyl.

[0031] The solution of 1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-PIPERIDI Norian (3.0g, 14.9mmol) was cooled at 0 degree C during the manufacture THF (30ml) of an example 11-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(phenylthio) piperidine. Triethylamine (3.2ml, 1.5Eq) was added in this solution, and, subsequently the methyl-chloride sulfonyl (1.26ml, 1.1Eq) was added gradually. This reaction mixture was agitated in 0 degree C for 2 hours. Et2O (30ml) and H2O (20ml) were added, and the obtained mixture was agitated for 30 more minutes in 0 degree C. This mixture was diluted by Et2O (200ml). H2O, 10% aqueous citric acid, the saturated water solution (2X) of NaHCO₃, and brine washed the organic layer continuously. Vacuum concentration of the organic layer was dried and (MgSO₄) carried out, and 1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-piperidino RUMECHIRU-sulfonate ester (4.0g, 96%) was obtained as a solid which wore the yellow taste. ¹NMR (CDCl₃) delta 4.90 (m, 1H), 3.72 (ddd, J= 4.3, 6.5 or 13.5Hz, 2H), 3.32 (ddd, J= 4.3, 8.1 or 13.5Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

[0032] It was used without refining the above-mentioned methylsulfonate further, and :thiophenol (1.84ml, 17.9mmol) which manufactured the compound of a mark as follows was slowly added in 0 degree C to the suspension of NaF (334mg, 14.3mmol) in DMF (8ml). The solution of above-mentioned methyl SUHONETO (2.0g, 7.17mmol) in DMF (6ml) was added, and the obtained mixture was agitated in the room temperature for 18 (20-22 degrees C) hours. This mixture was diluted by Et2O and the aqueous NaOH of 1M (3X) and brine washed the organic layer continuously. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentration hardening by drying was carried out under reduced pressure. Flash chromatography (it is [SiO₂, an eluate:EtOAc-hexane, 1:9, and] 1:6 behind) refined survival, and that the mark compound could be made into oily matter (1.82g, 86%), when it was left, it solidified. ¹HNMR(CDCl₃) delta 7.48-7.2 (2m, 2H+3H), 3.97 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.80 (ddd, J= 3.8, 10.5 or 13.5Hz, 2H), 1.47 (S, 9H). A FAB mass spectrum, m/z:294(M+H)+.

[0033] The solution of the mark compound (3.57g, 12.2mmol) of 2d of examples and the example 1 in manufacture Et2O (60ml) of the 1-cis--N-tert-butyl-1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(phenylthio) piperidine-2-carboxamide was cooled at -78 degrees C. The N, N, N', and N'-tetramethylenediamine (4.6ml, 2.5Eq) was added in the solution which the above cooled, and, subsequently the 1.3Msec(s)-butyl lithium in a chloro hexane (12.0ml, 1.3Eq) was added gradually. This mixture was agitated in -78 degrees C for 3.5 hours. then, tert-butyl isocyanate (2.1ml, 1.5Eq) -- base -- it added quickly and the obtained reaction mixture was agitated for 40 minutes in -78 degrees C. This reaction mixture was quenched by the aqueous citric acid 10%, and, subsequently was made to warm to a room temperature. The organic layer was separated and Et2O extracted the virus for aqueous. The saturated water solution and brine of NaHCO₃ wash the doubled organic layer, and it dried (MgSO₄) and was made to evaporate under reduced pressure. Although flash chromatography (SiO₂, an eluate: hexane-EtOAc, 6:1, and after that 4:1) refined survival and the mark compound was obtained as colorless oily matter (4.34g, 90%), it was solidified by leaving it. ¹HNMR (CDCl₃) delta -- 7.42 (m, 2H) and 7.28 (m --) 3H, 5.85 (double width s, 1H), and 4.43 (dd and J= -- 4.0 or 7.0Hz) 1H, 3.92 (ddd, J= 3.5, 5.0 or 13.5Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.32 (ddd, J= 4.0, 11.5 or 13.5Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (s, 9H). A FAB mass spectrum, m/z:393(M+H)+.

[0034] The solution of 1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-PIPERIDI Norian (5.2g, 25.9mmol) under manufacture DMF (20ml) of 3d of examples and the 1-cis--N-tert-butyl-1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(2-piperidinyloxy) piperidine-2-carboxamide, tert-butyldimethylsilyl chloride (4.07g, 1.05Eq), and an imidazole (2.7g, 1.5Eq) was agitated for 16 hours. After diluting by Et2O, H2O (2X), 10% aqueous citric acid, the saturated water solution of NaHCO₃, and brine washed this solution continuously. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentration hardening by drying was carried out. survival -- WATERS(trademark) LC-500 preparative-chromatography equipment [2SiO₂ column: -- HPLC which uses hexane-EtOAc (19:1), Millipore Corporation, and U.S. Massachusetts Milford] refined, and the 1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(tert-butyldimethylsiloxy) piperidine (7.54g, 92%) was obtained. ¹HNMR(CDCl₃) delta 3.87 (m, 1H), 3.61 (ddd,

J= 3.5, 7.5 or 13.0Hz, 2H), 3.24 (ddd, J= 3.7, 8.0 or 13.0Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). Then, according to the procedure of an example 2, d and the l-cis--N-tert-butyl-1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(tert-butyldimethylsiloxy) piperidine-2-carboxamide were obtained instead of the 1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(phenylthio) piperidine except using the above-mentioned 1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(tert-butyldimethylsiloxy) piperidine. ¹HNMR(CDCl₃) delta 5.70 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 2.7 or 8.0Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.22 (ddd, J= 5.4, 10.5 or 13.5Hz), 1.48 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.1 and 0.08 (2s, 6H).

[0035] To the solution of the above-mentioned compound (700mg, 1.69mmol) in THF (10ml), the solution of 1M tetrabutylammonium fluoride in THF (2.15ml, 1.25Eq) was added. This reaction mixture was agitated for 30 minutes in the room temperature, and, subsequently it diluted by Et₂O. H₂O (2X) and brine (1X) washed the obtained mixture. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentration hardening by drying was carried out under reduced pressure. Flash chromatography (SiO₂, an eluate: hexane-EtOAc, 1:1) refined survival, and the carboxamide, d, and the l-cis--N-tert-1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-hydroxy piperidine-2-carboxamide (386mg, 76%) were obtained as a white solid. A FAB mass spectrum, m/z:301(M+H)⁺. The diethyl azo dicarboxy rate (173microl, 1.5Eq) was added in the above-mentioned carboxamide (220mg, 0.73mmol) in benzene-THF (5:1 or 13ml), 4-nitro benzoic acid (244mg, 2.0Eq), and the cold solution (0 degree C) of triphenyl phosphine (288mg, 1.5Eq). The reaction mixture was agitated in the room temperature for 30 minutes for 3 hours in 0 degree C after that. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (SiO₂, an eluate: hexane-EtOAc, 4:1) refined survival, and d containing about 25 - 30% of contamination (discharge product) and the l-trans-N-tert-butyl-1-(butyloxy carbonyl)-4-(4-nitrobenzoyloxy)-2-carboxamide (280mg) were obtained. It was used in the following process, without refining all products further.

[0036] The product (404mg, 0.9mmol) of the latter in MeOH (9ml) and the mixture of K₂ CO₃ (mg [28], 0.2Eq) were agitated in the room temperature for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure. It is survival CHCl₃ It is H₂O about the solution which dissolved in inside and was obtained. It washed, and it dried (MgSO₄) and concentration hardening by drying was carried out under reduced pressure. Flash chromatography (SiO₂, an eluate: hexane-EtOAc, 1:1, and after that 1:2) refined survival, and d and the l-trans-tert-butyl-1-(N-tert-butyloxy carbonyl)-4-hydroxy piperidine-2-carboxamide (194mg, 71%) were obtained. The solution of the compound (145mg, 0.48mmol) of the latter in benzene-THF (5:1 or 12ml), 2-hydroxypyridine (68mg, 1.5Eq), and triphenyl phosphine (187mg, 1.5Eq) was cooled at 0 degree C. The diethyl azo dicarboxy rate (114microl, 1.5Eq) was added in this solution. This mixture was agitated for 30 minutes in the room temperature for 1.5 hours in 0 degree C after that. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (SiO₂, an eluate: hexane-EtOAc, 2:1) refined survival, and the mark compound of this example was obtained (70mg, 38%). ¹NMR(CDCl₃) delta 8.12, 7.43 and 6.85, and 6.62 (4m, 4H), 5.72 (s, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (s, 9H).

[0037] The mark compound (1.68g, 4.28mmol) of 4d of examples and the example 2 in manufacture CH₂Cl₂ (20ml) of the l-cis--N-tert-butyl-1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(phenyl sulfonyl) piperidine-2-carboxamide and the mixture of 3-chloro peroxybenzoic acid (2.2g, 12.83mmol) were agitated in the room temperature for 18 hours. The obtained reaction mixture was quenched with 10% aqueous solution of a sodium sulfite, and, subsequently was diluted by EtOAc. An organic layer is separated and they are the saturated water nature solution of NaHCO₃, and H₂O. And brine washed continuously, and it dried (MgSO₄) and condensed under reduced pressure. Solid survival was ground by hexane-EtOAc (18ml / 12ml), subsequently it collected on the filter paper, and the mark compound was obtained as a white solid (1.57g, 86%). ¹H NMR(CDCl₃) delta 7.90 (m, 2H), 7.75-7.55 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 4.07 (dd, J = 8.0 or 9.5Hz, 1H) and 3.88 (dt, J = 5.4 or 13.5Hz, 1H), 3.32-3.05 (m, 2H), 1.35 (s, 9H). A FAB mass spectrum, m/z:425(M+H)⁺. Except using 3-chloro peroxybenzoic acid of only the one-mol equivalent, d and the l-cis--N-tert-butyl-1-(tert-butyloxy carbonyl)-4-(phenyl sulfinyl) piperidine-2-carboxamide were obtained according to the procedure of this example.

[0038] example 5 N-tert-butyl -1 -- the - [3(S)-(tert-butyloxy carbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl]-4(R)-(phenylthio) piperidine-2(S)-carboxamide (R₁=H in which formula 1; X=Boc and B do not exist --) R₂=C₃ (CH₃) And the manufacture (a) d of Y=PhS, l-cis--N-tert-butyl-4-(phenylthio) piperidine-2-carboxamide, The inside of :6NHCl / dioxane which manufactured the piperidine carboxamide of a formula 3 (C [3] (CH₃) and Y of the inside of a formula and R₂ are PhS(s)) as follows, Boc to which the piperidine carboxamide corresponds In a room temperature, agitate the protected derivative (3.04g, 7.76mmol), i.e., the mark compound of an example 2, for 20 minutes, and, subsequently to the bottom of reduced pressure,

concentration hardening by drying is carried out. The piperidine carboxamide of a request of a formula 3 (Y is among a formula and R2 is PhS in C (CH3)3) was obtained.

(b) The piperidine carboxamide of the latter in :EtOAc (50ml) which manufactured the mark compound of this example as follows, and the mixture of the 2-N aqueous NaOH (20ml) were agitated for 15 minutes in the room temperature. An organic layer is separated and it is H2O of the minimal dose. And brine washed, it dried (MgSO4) and evaporation to dryness was carried out under reduced pressure. The obtained oily matter was dried for about 45 minutes under the high vacuum. This oily matter was mixed with epoxide [of a formula 2], 3(S)-(tert-butyloxy carbonylamino)-1, and 2(R)-epoxy-4-phenyl butane (2.45g, 9.36mmol) (refer to [above-mentioned / B.K. pewter]), and anhydrous [EtOH] (40ml). This mixture was heated under reflux for 18 hours. After adding the epoxide (600mg) of the amount of additions, this mixture was heated under reflux for 4 hours. Concentration hardening by drying of this mixture was carried out under reduced pressure. It is 34% to the isomer (polarity) of [1.46g and the request which refined the rough product by HPLC which uses WATERS(trademark) LC-500 preparative-chromatography equipment [2SiO2 column:hexane-EtOAc (6:4), Millipore Corporation, and U.S. Massachusetts Milford], and obtained the mark compound as a white foamy object. A FAB mass spectrum, m/z:556(M+H)+.

[0039] According to the procedure of an example 5, the compound of others of a formula 1 (B does not exist among a formula but X, R1, R2, and Y are as the above-mentioned definition) can be manufactured. For example Equivalent 3(S)-(tert-butyloxy carbonylamino)-1 and 2(R)-epoxy-4-(4-fluoro phenyl) butane instead of 3(S)-(tert-butyloxy-carbonylamino)-1 and 2(R)-epoxy-4-phenyl butane By using it N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {(benzyloxycarbonyl) -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy ones - four - (4-fluoro phenyl) -- butyl --} - 4 (R) - (phenylthio) - a piperidine-2(S)-carboxamide [FAB mass spectrum -- m/z: 608(M+H)+] is obtained. The example of others of such a compound is shown in Table I. the equivalent epoxide of a formula 2 which these examples are alike, respectively, sets and is shown in front Naka instead of the epoxide of the formula 2 given in an example 5 -- moreover, the equivalent piperidine carboxamide of the formula 3 shown in front Naka instead of the piperidine carboxamide of the formula 3 given in an example 5 is used.

[0040]

[Table 1]

Table I number A formula 2 Piperidine of a formula 3 Product : [N-tert-butyl-1-] epoxide Carboxamide 3 (S)-{(X)-amino} - {- 2(R)-hydroxy-4-phenyl - Butyl}-Y-piperidine -2 (S) - The carboxamide X R1 R2 Y X/Y 1 Z H But Ph Benzyloxycarbonyl// 4- (R)-phenyl (558) * 2 Z H But Bzl Benzyloxycarbonyl// 4- (R)-benzyl (572)

3 Z H But So2Ph Benzyloxycarbonyl// 4- (R) - (Phenyl Sulfonyl) (662)

4 Z H But SPh Benzyloxycarbonyl// 4- (R) - (Phenylthio) (590)

5 Z H But OPh Benzyloxycarbonyl// 4- (R)-Phenoxy (574)

6 Z H But O- (2- Benzyloxycarbonyl// 4- Pyridyl) (R) - (2-Pilus JINIRU Oxy-) (575)

7 Z H But SHIKUROHE Benzyloxycarbonyl// 4- KISHIRU (R)-Cyclohexyl (564)

8 Z H But S- (2- Benzyloxycarbonyl// 4- Pilus JINIRU) (R) - (2-PIRIJI Nil Thio) (591)

9 Z H But S- (4- Benzyloxycarbonyl// 4- Pilus JINIRU) (R) - (4-PIRIJI Nil Thio) (591)

10 Z H But S- (2- Benzyloxycarbonyl// 4- Pyrimidinyl) (R) - (2-Pyrimidinyl Thio) (592)

11 Z H But S - (4 6- Benzyloxycarbonyl//4- Dimethyl-2- (R)-(4, 6-Dimethyl-2- Pyrimidinyl) Pyrimidinyl Thio) (620)

12 Z H But SCH2Ph Benzyloxycarbonyl// 4- (R)-Benzyl Thio (604)

13 Z H But S-(4- Benzyloxycarbonyl//4- Pilus JINIRU- (R)-{(4-Pilus JINIRU Methyl)- Methyl) Thio} (605)

14 Z H But S-(3- Benzyloxycarbonyl//4- Pilus JINIRU- (R)-{(3-Pilus JINIRU Methyl)- Methyl) Thio} (605)

15 Boc H O But - (2- Tert- [Butyloxy Carbonyl// 4- Pilus JINIRU-] (R)- (2-Pilus JINIRU Methoxy)) Methyl (555)

16 Boc H But S-(2- Tert-Butyloxy Carbonyl//4- Pilus JINIRU- (R)-{(2-Pilus JINIRU Methyl)- Methyl) Thio} (571)

17 Boc H But O- (2- Tert-Butyloxy Carbonyl//4- Pyrimidinyl) (R) - (2-Pyrimidinyl Oxy-) Methyl (542)

18 Boc H But O-(4 6- Tert-Butyloxy Carbonyl//4- Dimethyl-2- (R)-{(4, 6-Dimethyl-2- Pyrimidinyl) Pyrimidinyl) Oxy-} (570)

19 Boc H But O-(4-Methyl- Tert-Butyloxy Carbonyl//4- 2-Pyrimidinyl) (R)-{(4-Methyl-2- Pyrimidinyl) Oxy-} (556)

20 Boc H But O-(2 6- Tert-Butyloxy Carbonyl//4- Dimethyl-4- (R)-{(2, 6-Dimethyl -4 - Pyrimidinyl) Pyrimidinyl) Oxy-} (570)

21 Boc H But S -(2 6- Tert-Butyloxy Carbonyl//4- Dimethyl-4- (R)-{(2, 6-Dimethyl-4- Pyrimidinyl) Pyrimidinyl)- Thio} (586)

22 Boc H But S-(4- Tert-Butyloxy Carbonyl//4- Methyl-2- (R)-{(4-Methyl-2- Pyrimidinyl) Pyrimidinyl) Thio} (572)

-----* -- observation (M+H) + by which the numeric value in the parenthesis after the name of each product was acquired from the FAB mass spectrum of the product it is .

[0041] Two approaches for manufacture of the compound of example 6 formula 1 (the inside of a formula and B are divalent radical-NHCHR5 C(O)- (the inside R5 of a formula is as the above-mentioned definition)) are offered in this example. The 1st instantiation approach and example 6A are suitable for the compound of a formula 1 (the inside of a formula and B are Asn it is except), and the 2nd instantiation approach and example 6B are suitable for the compound of a formula 1 (the inside of a formula and B are Asn(s)). A: N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {-- N - (tert-butyloxy carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide (formula 1; X= it Boc(s)) B=Val, R1 =H, and R2 =C (CH3)3 and the formula 1 (among a formula) in manufacture 6NHCl / dioxane of Y=PhS (10ml) X -- Boc it is -- B - - not existing -- R1 =H and R2 =C (CH3)3 And compound (1.14g, 2.04mmol) of Y=PhS, That is, the solution of the mark compound of an example 5 was agitated for 20 minutes in the room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. White solid survival was ground by Et2O, it collected on the filter paper, and it was made to dry and the corresponding amine by which deprotection was carried out was obtained as a hydrochloride (1.06g, 98%).

[0042] The latter compound (341mg and 0.645mmol) was dissolved into CH2Cl2 (3.5ml). DIEA (225microl, 1.29mmol), protected amino acid Boc-Val-OH (145mg and 0.667mmol), and BOP (342mg and 0.774mmol) were added in the above-mentioned salting in liquid. This reaction mixture is set to a room temperature, and it is 3.5. pH was maintained to 8 by inspecting periodically and adding DIEA if needed, carrying out time amount churning. Then, it is EtOAc about this reaction mixture. It dilutes and they are the saturated water solution (2X) of NaHCO3, and H2O. And brine washed continuously. This organic layer was dried (MgSO4) and it condensed under reduced pressure. Flash chromatography (SiO2, an eluate: hexane-EtOAc, 1:1) refined the obtained survival, and the mark compound of the section A of this example was obtained as a white solid (338mg, 80%). A FAB mass spectrum and m/z:655.3+ (M+H).

B: N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {-- {-- N - (tert-butyloxy carbonyl) -- the asparaginy --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide (formula 1; X=Boc) B=Asn, R1 =H, and R2 =C3 (CH3) And manufacture of Y=PhS [0043] 1-hydroxy benzotriazol (1.97g and 14.57mmol) was added to the solution (0 degree C) with which N and N'-dicyclohexylcarbodiimide (2.4mmol in CH2Cl2 / ml, 6.7ml, and 16.08mmol) and THF (45ml) were cooled. This mixture was agitated for 15 minutes. The solution of the amine (3.30g, 7.24mmol) by which deprotection was carried out with which the mark compound of the example 5 in protected amino acid Boc-Asn-OH (3.38g and 14.57mmol) and DMF (40ml) corresponds was added to this mixture. (Cautions: This amine by which deprotection was carried out was obtained by changing that hydrochloride into that free base after that by the approach given in the 1st paragraph of example 6A.) To the room temperature, this mixture was warmed slowly and, subsequently was agitated for 18 hours. Then, it is EtOAc about this mixture. And it diluted by H2O. An organic layer is separated and they are the saturated water solution of NaHCO3, and H2O. And brine washed, it dried (MgSO4) and concentration hardening by drying was carried out under reduced pressure. Flash chromatography (SiO2, eluate:CHCl3-MeOH, and 97.5:2.5) refined solid survival, and the mark compound of the section B of this example was obtained as a white solid (3.56g, 73%). A FAB mass spectrum and m/z:670(M+H)+.

[0044] According to the procedure of an example 6, the compound of others of a formula 1 (B is divalent radical-NHCHR5 C(O)- among a formula (the inside of a formula and R5 are as the above-mentioned definition), and R1, R2, and X and Y are as the above-mentioned definition) can be manufactured. It is

related with the section A of this example. For example, instead of the mark compound of an example 5 an example -- five -- indicating -- having had -- etc. -- an amount -- N-tert - butyl - one - {-- three -- (-- S --) - {(benzyloxycarbonyl) -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - (4-fluoro phenyl) -- butyl --} - four -- (-- R --) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- By using it N-tert-butyl - 1-{3(S)-{[N-(benzyloxycarbonyl) valyl] amino}-2(R)-hydroxy-4-(4-fluoro phenyl) butyl --} -- a -4(R)-(phenylthio) piperidine-2(S)-carboxamide {mass spectrum -- m/z: 707(M+H)+} is obtained. The example of others of these compounds is shown in Table II. The formula 1 (among a formula) indicated by the example 6 in each of these examples Instead of the compound not existing, B is the formula 1 (among a formula) shown in front Naka of the equivalent. the starting material with which B does not exist -- using it --; (when it differs) -- again instead of the amino acid from which the publication in the example 6 was protected The amino acid from which formula PG-AA-OH (PG is an alpha-amino-acid protective group among a formula, and AA is the amino acid residue of formula NHCHR⁵ C (O) and (the inside of a formula and R⁵ being as the above-mentioned definition)) of the equivalent indicated in Table II was protected is used.

[0045]

[Table 2]

Table II number Inside of Table I of an example 6 Formula PG-AA-OH Product : [N-tert-butyl-1-] Starting material of a formula 1 It was protected. {3(S)-{[N-PG- A number Amino acid AA} amino]-2(R)-Hydroxy-4-phenyl - Butyl}-Y-piperidine - The 2(S)-carboxamide ----- PG AA
PG-AA/Y ----- 1 1 Z Val (Benzyloxycarbonyl) - Valyl//4 (R) - () [phenyl-] Thio (689) * 2 1 Z Asn (benzyloxycarbonyl) - Asparaginyll//4(R)- (phenylthio) (704.3)
3 1 Boc Asn (Tert-Butyloxy KARUBO- Nil) Asparaginyll// 4 (R) - (Phenylthio) (670)
4 2 Z Val (Benzyloxycarbonyl) - Valyl// 4(R)-Phenyl (657)
5 2 Z Ile (Benzyloxycarbonyl) - Isoleucyl//4(R)- Phenyl (671)
6 2 Z Asn (Benzyloxycarbonyl) - Asparaginyll//4(R)- Phenyl (672)
7 3 Z Val (Benzyloxycarbonyl) - Valyl// 4(R)-Benzyl (671)
8 4 Z Val (Benzyloxycarbonyl) - Valyl//4 (R) - (Phenyl- Sulfonyl) (721)
9 4 Z Asn (Benzyloxycarbonyl) - Asparaginyll//4(R)- (Phenyl Sulfonyl) (736)
10 5 Z Val (Benzyloxycarbonyl) - Valyl// 4(R)-Phenoxy (673)
11 5 Z Asn (Benzyloxycarbonyl) - Asparaginyll//4(R)- Phenoxy (688)
12 6 Z Val (Benzyloxycarbonyl) - Valyl//4 (R) - (2- Pilus JINIRU Oxy-) (674)
13 7 Z Val (Benzyloxycarbonyl) - Valyl//4(R)- Cyclohexyl (663)
14 8 Z Val (Benzyloxycarbonyl) - Valyl//4 (R) - (2- PIRIJI Nil Thio) (690)
15 9 Z Val (Benzyloxycarbonyl) - Valyl//4 (R) - (4- PIRIJI Nil Thio) (690)
16 10 Z Val (Benzyloxycarbonyl) - Valyl//4 (R) - (2- Pyrimidinyl Thio) (691)
17 11 Z Val (Benzyloxycarbonyl) - Valyl//4(R)-{(4, 6- Dimethyl-2-Pyrimidinyl)- Thio} (719)
18 12 Z Val (Benzyloxycarbonyl) - Valyl//4 (R) - (Benzyl- Thio) (703)
19 13 Z Val (Benzyloxycarbonyl) - Valyl//4(R)-{(4- Pilus JINIRU Methyl) Thio} (704)
20 14 Z Val (Benzyloxycarbonyl) - Valyl//4(R)-{(3- Pilus JINIRU Methyl) Thio} (704)
21 16 Z Val (Benzyloxycarbonyl) - Valyl//4(R)-{2- Pilus JINIRU Methyl Thio} (704)

* observation (M+H) + by which the numeric value in the parenthesis after the name of each product was acquired from the FAB mass spectrum of a product it is .

[0046] Example 7 N-tert-butyl-1-{2 (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} - butyl --} - four -- (-- R --) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide (formula 2;X=2-KINORI nil carbonyl, B=Val, and R¹=H --) R²=C³(CH₃) And the solution of the mark compound (167mg and 0.255mmol) of the section A of the example 6 in manufacture 6NHCl / dioxane of Y=PhS (2.0ml) was agitated for 20 minutes in the room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. The survival of a white solid was dried for 20 minutes under the high vacuum, and the corresponding amine by which deprotection was carried out was obtained as a hydrochloride. This salt was dissolved into CH₂Cl₂ (2ml). DIEA (89microl and 0.510mmol), 2-quinoline carboxylic acid (48.6mg and 0.280mmol), and BOP (135mg and 0.306mmol) were added in the solution of said salt. This mixture is set to a room temperature, maintaining pH of this reaction mixture to 8 by

inspecting periodically and adding DIEA if needed, and it is 3.5. Time amount churning was carried out. Then, it is EtOAc about this reaction mixture. It diluted and the saturated water solution (2X) of NaHCO₃, H₂O, and (2X) brine washed continuously. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentration hardening by drying was carried out under reduced pressure. Flash chromatography (SiO₂, an eluate: hexane-EtOAc, 2:3) refined the obtained colorless oily matter, and the mark compound was obtained as a white solid (161mg, 89%). A FAB mass spectrum, m/z:710(M+H)⁺. Although the procedure of the section B of an example 6 is followed when the procedure of an example 7 or starting material is the compound of a formula 1 (the inside of a formula and B are Asn(s)) Respectively instead of the compound of the section A of an example 6, or the mark compound of an example 5 Formula 1 (the inside of a formula and B being divalent radical-NHCHR⁵ C(O)- (among a formula)) R⁵ it is as the above-mentioned definition -- the radical list for which X is usually used and of which N-protection was done -- R¹ -- R² Y uses the suitable compound of being as the above-mentioned definition. And again If the suitable carboxylic acid of formula X-OH (the inside of a formula and X are as the above-mentioned definition) is used instead of 2-quinoline carboxylic acid or amino acid Boc-Asn-OH (in the case of the section B of an example 6) by which deprotection was carried out, respectively The following compound of a formula 1 shown in Table III is obtained.

[0047]

[Table 3]

Table III number Product : [N-tert-butyl-1-{3(S)-{N-{PG-AA}-] Amino}-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-Y- The piperidine-2(S)-carboxamide ----- PG-AA/Y -----
- 1 (2-KINORI nil carbonyl) Asparaginyll/4(R)- Phenoxy (709) * 2 (2-KINORI nil carbonyl) Asparaginyll/4(R)- (phenyl sulfonyl) (757)

3 2-KINORI Nil Carbonyl Asparaginyll/4(R)- (Phenylthio) (725)

4 2-North America Free Trade Agreement RENIRU Carbonyl Valyl/4(R)- (Phenylthio) (709)

5 2-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl asparaginyll/4(R)- (phenylthio) (724) * the numeric value in the parenthesis after the name of each product -- observation [of the mass spectrum of a product] (M+H) + it is .

[0048] Example 8 N-tert-butyl-1-{2 (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- N - {2-pilus JINIRU methoxy} -- carbonyl --} -- the isoleucyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - phenyl -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide (B=Ile formula 1;X=2-pilus JINIRU methoxycarbonyl --) R¹ =H, R² =C³ (CH₃) And Y=PhS Manufacture N-tert-butyl-1-{3 (S) - amino -2 (R) - hydroxy-4-phenyl butyl}-4 (R) - phenyl piperidine -2 (S) - carboxamide -- {N-tert-butyl-1-{3(S)- (benzyloxycarbonylamino)-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-phenyl piperidine-2(S)-carboxamide (compound 1 reference of Table I) 0.605mg -- } manufactured by the hydrogenolysis (5%Pd/C, MeOH1 atmospheric pressure, 2 hours) of (0.108mmol) was dissolved into DMF (1.6ml). Lithium salt [of N-{(2-pilus JINIRU methoxy) carbonyl} isoleucine] (32mg and 0.228mmol), 1-hydroxy benzotriazol (32mg and 0.237mmol), and N-ethyl-N'-{3-(dimethylamino) propyl} carbodiimide (45.4mg and 0.237mmol) was added in this solution. This mixture was agitated in the room temperature for 18 hours. Then, this reaction mixture was diluted by Et₂O, the saturated water solution (2X) and brine of H₂O and NaHCO₃ washed, and evaporation to dryness was dried and (MgSO₄) carried out. Flash chromatography (SiO₂, eluate:CHCl₃, MeOH, 97.5:2.5, and after that 95:5) refined the oily matter of the obtained yellow, and the mark compound was obtained as a white solid (58.7mg). A FAB mass spectrum and m/z:672(M+H)⁺.

[0049] Example 9 N-tert-butyl-1-{2 (-- R --) - hydroxy one - three -- (-- S --) - {-- N - {-- N - methyl - N - (2-pilus JINIRU methyl) -- amino --} -- carbonyl --} - the valyl --} - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - (phenylthio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide (formula 1;X=R³ NR⁴ C (O) (among a formula)) R³ = (2-pilus JINIRU methyl) and R⁴ =CH₃, and B=Val, R¹ =H and R² =C³ (CH₃) And the solution of the 1.9 M phosgene of the manufacture toluene (9.41ml and 17.89mmol) of Y=PhS was added to the suspension of H-Val-OCH₃ and HCl (1.0 g, 5.96mmol). Reflux heating of this reaction mixture is carried out under dry ice condensing plant for 2 hours, and it cools to a room temperature, and is nitrogen 1.5 It sprinkled violently time and, subsequently concentration hardening by drying was carried out. Toluene (5ml) was added to survival, concentration hardening by drying of the obtained solution was carried out, and (S)-2-isocyanate-3-methyl butanoic acid methyl ester was obtained. Under the high vacuum, it dried for 5 minutes and, subsequently this product was used in the following process. 1 NMR(CDCl₃) delta3.95- 3.94 (d, J= 3.82Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.04-1.02 (d, J= 6.8Hz, 3H), and 0.91-0.89 (d, J= 6.74Hz, 3H).

[0050] The top Norio product (471mg, 3.00mmol) was dissolved into toluene (5ml). Written} was added in

this solution N-methyl-N-(2-pilus JINIRU methyl) amine {336mg, 3.00mmol(s), A. Fischer, "Can.J.Chem.", and 56 and 3059 (1978). It is the obtained mixture N2 In 90 degrees C, it agitated in the bottom for 16 hours. The solvent was evaporated, flash chromatography (SiO2, eluate:EtOAc-MeOH, 24:1) refined survival, and N-{{N-methyl-N-(2-pilus JINIRU methyl)-amino} Carbonyl} valine} methyl ester (616mg, 73%) was obtained as orange oily matter. 1 NMR(CDCl3) Delta8.58-8.55 (D, 1H) and 7.72-7.65 (T --) 1H, 7.29-7.19 (m, 2H), 6.20-6.05 (double width s, 1H), and 4.55 (s, 2H) and 4.45 -4.40 (m, 1H), 3.71 (s, 3H) and 3.04 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), and 1.0-0.92 (dd, 6H). About the solution of 1N LiOH (1.72ml; 1.72mmol), they are dioxane (4ml) and H2O. In the room temperature, it was added to the solution intense [inner (1ml) / said / naming] (400mg, 1.43mmol) and agitated over 3 hours through the syringe pump. This reaction mixture was agitated in the room temperature for 18 hours, and, subsequently carried out evaporation to dryness. Survival is pulverized and it is P2 O5. It dried under the high vacuum in the top, and the lithium salt of N-{{N-methyl-N-(2-pilus JINIRU methyl) amino} Carbonyl} valine was obtained (390mg, 100%). said lithium salt -- N-tert-butyl -1 -- according to coupling actuation of an example 8, coupling was carried out to the - {3(S)-amino-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl}-4(R)-(phenylthio) piperidine-2 (S)-carboxamide (manufactured by the hydrogenolysis of the compound 1 of Table II), and the mark compound of this example was obtained. A FAB mass spectrum and m/z:703(M+H)+.

[0051] Example 10 N-tert-butyl-1-{3 (-- S --) - {-- {(2, 6-dimethyl phenoxy) -- acetyl --} -- amino --} - two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl -- butyl --} - four -- (-- R --) - {(3-pilus JINIRU methyl) -- thio --} - a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide (formula 1; X= (2, 6-dimethyl phenoxy) acetyl --) B is R1 =H and R2 =C3 not existing (CH3). It reaches and Y is Boc by the manufacture usual approach of thio (3-pilus JINIRU methyl). By removing a protective group N-Boc to which the product indicated as a compound 14 of Table I of an example 5 corresponds A derivative It converted to the corresponding primary amine, i.e., the N-tert-butyl-1-(3 (S) - amino-2(R)-hydroxy-4-phenyl butyl)-4(R)-{(3-pilus JINIRU methyl) thio} piperidine-2-carboxamide. Primary amine was isolated as a gestalt of the tris hydrochloride. A compound (154mg, 0.27mmol), a latter acetic acid (2, 6-dimethyl phenoxy) (55.1mg, 0.31mmol), and latter BOP (147mg, 0.33mmol) were mixed in anhydrous [DMF] (4ml). DIEA (185microl, 1.06mmol) was added to this mixture. This mixture was agitated for 10 minutes in the room temperature. Furthermore the DIEA (95microl, 0.55mmol) part was added, and the obtained mixture was agitated in the same temperature for 18 hours. This reaction mixture is diluted by EtOAc (25ml), and they are the saturated water solution of NaHCO3, and H2O. And brine washed continuously, and concentration hardening by drying was dried and (MgSO4) carried out. (107mg, 64%) FAB mass spectrum and m/z:633(M+H)+ which refined survival with flash chromatography (inclination of eluate:0.1 %EtOH/EtOAc to SiO2 and 5%EtOH/EtOAc), and obtained the mark compound as a solid of light yellow.

[0052] example 11 recombination HIV protease assay: -- enzyme: -- {structure pBRT1prt+, W.G. Farr Mary et al., "Science", 236, and 305 (1987) reference}: which expressed the HIV protease in E.coli according to the following procedure -- all solutions are aqueous solutions unless it refuses especially.

(i) fermentation pBRT1prt+ Luria-BERUTA which uses the E.coli cell containing a plasmid and contains the ampicillin of 100microg / ml -- nib -- it ****(ed) to the inoculation culture medium which consists of a loss. It incubated in 37 degrees C, moving a flask violently for 17 hours. In the generation flask to which the ampicillin of 100microg / ml was supplied including sterilization M9 broth, it ****(ed) by 1% (v/v) of concentration using the above-mentioned inoculation culture. The full capacity in each generation flask was 500ml among the Erlenmeyer flask of 2L. Optical density 0.6 (lambda= 540nm) In 37 degrees C, it incubated, moving a flask violently until it became corresponding cell concentration (with no dilution). The range of this time amount is usually 3 - 4 hours. Subsequently, 5mM isopropyl thiogalactoside (IPTG, research auger NIKUSU, U.S. Ohio Cleveland) is supplied to a flask, and it sets to the dilution it is 16 times whose cell concentration of this, and is optical density 0.2. Incubation was continued until it became. subsequently, a flask -- 1mM phenylmethyl sulfonyl fluoride (PMSF) -- supplying -- base -- it refrigerated at 4 degrees C quickly. The centrifugal separation in 4 degrees C recovered this bacterial cell. The obtained humid pellet was saved in -70 degrees C.

[0053] (ii) The extract of the enzyme of an assay grade and especially all the processes of the manufacture following were performed in 4 degrees C, unless it refused. the frozen cell -- the buffer solution A -- {-- 50mM tris (hydroxymethyl) aminoethane HCl;(tris - HCl and pH7.4)0.6mM ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA); -- to 0.375 MNaCl, 0.2 %NonidetP-40;(BDH (trademark) KEMIKARUZU Limited, British pool) 1mMPMSF}, and the cell weight 1 section, the buffer-solution A9 section came out comparatively, and it added. ** sow soil (cerite 545 (trademark), a JON man building, a ROM pock, U.S. California) was added at a rate of the two sections to the humid cell weight 1 section. The obtained slurry was homogenized at high

speed (about 20,000 rpm) on the wearing (trademark) industrial use blender by the pulse for 8x 15 seconds. It is the pellet which collected the fragment/cerite of a cell (trademark) according to centrifugal separation, and was obtained to the humid solid 1 section Buffer-solution A4.5 It extracted by the above-mentioned homogenization approach using the section. The supernatant liquid obtained from both the homogenization process was doubled, fusibility protein was settled by adding solid (NH₄)₂SO₄, and 75% saturation of the last concentration was obtained. This mixture was violently moved for 60 minutes, and centrifugal separation recovered precipitate. the obtained pellet -- buffer-solution B {50mM tris-HCl and pH8;30mMNaCl; 1mMDL-dithiothreitol (DTT); -- 1mMEDTA;1mMPMSF;10% glycerol} -- it suspended in inside and dialyzed to the same buffer solution for 18 hours.

[0054] It was filled up with the aliquot of the dialyzed extract containing 150mg of protein on the sephadex A25 (trademark) anion exchange column (Pharmacia, salary the Sweden country rise) which has the floor dimension of 70cm length, and the path of 2.5 cm. a sample -- a line -- in the 10cm [/hour] rate of flow, it eluted in isocratic one with the buffer solution B. The fraction (see the publication about the following assay) including HIV protease activity was doubled, the protein of fusibility was precipitated by adding saturated water nature (NH₄)₂SO₄, and 85% saturation of ** (NH₄)₂SO₄ concentration was obtained. They are buffer-solution C {50mM2-(4-morpholino) ethane sulfonic acid (MES) and pH5.5 about the pellet which removed precipitating protein according to centrifugal separation, and was obtained.;150mMNaCl;1mMDTT;1mMEDTA;10% glycerol} It dissolved in inside. This precipitate was dialyzed to the buffer solution C for 18 hours, and, subsequently it froze in -70 degrees C. By the same approach as the approach of the above-mentioned publication of all crude extracts, it was made the aliquot containing 150mg of protein, and the chromatography refined. The last manufactures obtained from each batch are collected, and it is 34microL. It divided into the aliquot and saved in -70 degrees C. The divided substrate / part / mg had the specific activity of the HIV protease of 18.2mmol(s), and the last protein collected from the fermentation of 20L was 300mg typically.

[0055] Before use, the aliquot was diluted to 1/38 of the first concentration with the buffer solution (refer to following) (namely, enzyme operation solution).

Substrate: VSFNFPQITL-NH₂ and MW1164 (clough SURIHHI et al., "Proc.Natl.Acad.Sci.USA" 86,807 (1989) reference) were used as a substrate. This substrate was set to stock 10mM in DMSO, and was saved at 4 degrees C. Before use, this stock was diluted with the buffer solution and 400micro of solutions M was obtained (namely, substrate operation solution).

Buffer solution: It is the solution which dissolved MES (100mM), KCl (300mM), and EDTA (5mM) into distillation H₂O (90ml), and was obtained by the dark aquosity NaOH 5.5 It adjusted. It is H₂O about the latter solution. It diluted, and was referred to as 100ml, and the buffer solution was obtained.

[0056] Procedure: (1) assay mixture is substrate operation solution 20microl and solution 10microl of the trial compound in 10%DMSO. And enzyme operation solution 10microl It manufactured by mixing. (2) This assay mixture was incubated for 30 minutes in 37 degrees C. (3) About reagin, it is 2% aquosity trifluoroacetic acid 200microl. It quenched by adding. (4) Assay mixture 100microl which it quenched ***** given to HPLC which uses Perkin-Elmer 3x3CRC8 column (no [PerkinElmer, Incorporated and U.S. Connecticut] work piece) by the gradual inclination in a part for 4ml/of the rates of flow separated the substrate and the product (namely, VSFNF and PQITL-NH₂). The following passes, it comes out and this inclination is certain :0.0-0.5. 70%A/part and 30%B;

0.5-3.0 67%A/Part and 33%B;

3.0-5.0 20%A/Part and 80%B;

5.0-6.5 70%A/Part and 30%B;

(Above A is H₂O It is inner 3mM sodium dodecyl sulfate / 0.05%H₃PO₄, and B is 0.05%H₃PO₄ among an acetonitrile) . Elution was supervised in 210nm. (5) The contrast which is assay mixture without a trial compound was given to processes 2-4 at coincidence.

[0057] Consideration of inhibition: The quantum of a division product and the parent substrate of survival was carried out according to the integral of the height of a peak, or a suitable HPLC peak. The enzyme inhibition of the :inversion (%) =(peak height [of the sum total / substrate of the peak height of a product or a peak area, and a product] or sum total of peak area) x100 trial compound which computed substrate inversion using the following relational expression was computed as follows.

The concentration 50 of the trial compound which brings about 50% inhibition of an inhibition (%) =100-(inversion of inversion (%) / contrast of assay mixture (%)) x100HIV-protease, i.e., IC, measured the inhibition percentage of :enzyme measured as follows about the min of three different concentration of a trial compound. Then, it determined on the graph by plotting the inhibition percentage of an enzyme [as

opposed to the concentration of a trial compound for IC₅₀]. IC₅₀ of some instantiation compounds of a formula 1 measured in recombination HIV protease HPLC assay is hung up over Table IV after the following example.

[0058] Adaptation [the following procedure used in order to screen the anti-virus effectiveness of the compound of example 12 formula 1 / assay / using the cell which was already reported by above-mentioned Harada and others and by which the HTLV-I transformation was carried out / plaque]. Since the rate which HIV reproduces in a cell with it was quick, the cell by which the HTLV-I transformation was carried out was used. 1. Dissolve a trial compound into dimethyl sulfoxide and carry out concentration in 5mg/ml. The obtained solution can be stored at 4 degrees C to use.

2. Dilute the obtained solution in RPMI1640 (Gibco Laboratories, U.S. Massachusetts Lawrence), and make it into 4 times of the last concentration examined. If it dilutes in RPMI1640, this solution will be used within 4 hours in cell culture assay.

3. This 4X solution (50microl) was added to 3 section well of the flat bottom fine titration plate of 96 wells. RPMID (50microl) is added also to a contrast well.

4. RPMI1640(pH=7.2) 50microL by which the HEPES buffer was carried out inner C -- the fetal calf serum (FCS) and 12.5microl/ml gentamycin (perfect medium) by which the heat inactive compound was carried out 10% are added to all wells 8166 cells (5x10⁴).

5. Perfect-medium 100microl The H9-/HTLV-IIIB stock (saved in liquid nitrogen as cell culture supernatant liquid in 50%FCS) of inner 50 time TCID₅₀ is added to all wells. The infection titration value of a virus stock is the same as what was beforehand determined by the dilution terminal point on C8166 cell. The titration value of a stock is stable for 6 to 12 hours, when saved in -193 degrees C.

6. Subsequently, they are 37 degrees C and 5%CO₂ about a fine titration plate. It puts on level shelving of the incubator made humid for 72 hours.

[0059] 7. Subsequently, remove a plate and measure the core of the syncytium in each well with a low power phase optical microscope. Each cluster of the cell which shows the proof of formation of some syncytiums is measured as one core of syncytium. A contrast well has the core of the syncytium of 25-75 for every well.

8. Compute the inhibition percentage of syncytial formation by the following formula.

Inhibition (%) = 100x {(syncytium core in the syncytium core-# trial well in # contrast well) / (syncytium core in # contrast well)}

the concentration 50 of the trial compound which brings about 50% inhibition of syncytial formation, i.e., EC, plots on a graph the inhibition percentage by which the serial dilution technique of the operation solution of a process 3 was used, and the syncytial formation to the trial compound of various concentration was observed -- un--- a line -- it is determined using regression analysis. It was obtained from the recombination HIV protease HPLC assay of an example 10, and (namely, IC₅₀ (nM)) the result of the assay of the instantiation compound of the formula (namely, EC₅₀ (nM)) 1 obtained from the plaque assay of an example 11 is shown in the following table IV. Note that EC₅₀ is not measured about some of compounds shown all over Table IV (ND).

[0060]

[Table 4]

Table IV Number Compound IC₅₀ EC₅₀ (nM) (nM)

----- 1 N-tert-butyl-1-{3(S)-(benzyl- 9.5 ND oxy carbonyl amino)-2(R)- hydroxy-4-(4-fluoro phenyl)- butyl}-4(R)-(phenylthio)- Piperidine-2(S)-carboxamide (it indicates in the example 5)

2 N-tert-Butyl-1-{3(S)-(Benzyl- 400 ND Oxy Carbonyl Amino)-2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenyl Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 1 of Table I)

3 N-tert-Butyl-1-{3(S)-(Benzyl- 460 ND Oxy Carbonyl Amino)-2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Benzyl Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 2 of Table I)

4 N-Tert-Butyl-1-{3(S)-(Benzyl- 30 1400 Oxy Carbonyl Amino)-2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenyl Sulfonyl - Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 3 of Table I)

[0061]

5 N-tert-Butyl-1-{3(S)-(Benzyl- 10 800 Oxy Carbonyl Amino)-2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenylthio - Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 4 of Table I)

6 N-tert-Butyl-1-{3(S)-(Benzyl- 53 ND Oxy Carbonyl Amino)-2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenoxy Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 5 of Table I)

7 N-tert-Butyl-1-{3(S)-(Benzyl- 2100 ND Oxy Carbonyl Amino)-2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Cyclohexyl Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 7 of Table I)

8 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (-- S --) - {-- {-- N - -- 3.9 --' 13 -- -- Benzyloxycarbonyl -- Valyl --} -- Amino --} - -- Two -- (-- R --) - Hydroxy One - Four - Phenyl -- Butyl --} - 4(R)-(Phenylthio) Piperidine - 2 (S)-Carboxamide (Compound 1 of Table II)

9 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (-- S --) - {-- {-- N - -- Four -- -- 43 -- (Benzyloxycarbonyl) - -- Asparaginyll --} -- Amino --} - Two -- (-- R --) - -- Hydroxy One - Four - Phenyl -- Butyl --} - 4(R)-(Phenylthio) Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 2 of Table II)

[0062]

10 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (-- S --) - {-- {-- N - -- 3.1 -- -- 90 -- (Benzyloxycarbonyl) - -- Valyl --} -- Amino --} - Two -- (-- R --) - -- Hydroxy One - Four - Phenyl -- Butyl --} - 4(R)-Phenyl Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 4 of Table II)

11 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (-- S --) - {-- {-- N - -- 3.7 -- -- 700 -- (Benzyloxycarbonyl) - -- Isoleucyl --} -- Amino --} - Two -- (-- R --) - -- Hydroxy One - Four - Phenyl -- Butyl --} - 4(R)-Phenyl Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 5 of Table II)

12 N-tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 6.3 150 (Benzyloxycarbonyl)- Asparaginyll} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenyl Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 6 of Table II)

13 N-tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 4.1 40 (Benzyloxycarbonyl)- Valyl} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenyl Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 7 of Table II)

14 N-tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 2.3 40 (Benzyloxycarbonyl)- Valyl} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-(Phenyl Sulfonyl)- Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 8 of Table II)

[0063]

15 N-Tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 2.9 1270 (Benzyloxycarbonyl)- Asparaginyll} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-(Phenyl Sulfonyl)- Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 9 of Table II)

16 N-Tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 2.7 150 (Benzyloxycarbonyl)- Valyl} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenoxy Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 10 of Table II)

17 N-tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 2.5 42 (Benzyloxycarbonyl)- Asparaginyll} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Phenoxy Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 11 of Table II)

[0064]

18 N-tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 1.8 56 (Benzyloxycarbonyl)- Valyl} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-(2-Pilus JINIRU Oxy)- Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 12 of Table II)

19 N-Tert-Butyl-1-{3(S)-{N- 8 200 (Benzyloxycarbonyl)- Valyl} Amino} -2(R)- Hydroxy-4-Phenyl Butyl} - 4(R)-Cyclohexyl Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 13 of Table II)

20 N-tert-Butyl-1-{2 Phenyl [(R)- 3.1 12 Hydroxy-4-] -3 (S) - [] -- {(N- (2-KINORI Nil Carbonyl)) Valyl} amino} butyl}-4(R)- (phenylthio) Piperidine -2 (S) - Carboxamide (mark compound of an example 7)

21 N-tert-Butyl-1-{2(R)- 5.4 15 Hydroxy-4-Phenyl-3(S)- {(N-(2-KINORI Nil Carbonyl)- Asparaginyll} Amino} Butyl} - 4(R)-Phenoxy Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 1 of Table III)

22 N-tert-Butyl-1-{2(R)- 4.7 450 Hydroxy-4-Phenyl-3(S)- {(N-(2-KINORI Nil Carbonyl)- Asparaginyll} Amino} Butyl} - 4(R)-(Phenyl Sulfonyl) Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 2 of Table III)

[0065]

23 N-Tert-Butyl-1-{2(R)- 1.8 10 Hydroxy-4-Phenyl-3(S)- {(N-(2-KINORI Nil Carbonyl)- Asparaginyll} Amino} Butyl} - 4(R)-(Phenylthio) Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 3 of Table III)

24 N-tert-Butyl-1-{2(R)- 2.3 [16 Hydroxy-4-Phenyl-3(S)-] {(N-(2-North America Free Trade Agreement RENIRU Carbonyl)- Valyl} Amino} Butyl} -4(R)- (Phenylthio) Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 4 of Table III)

25 N-tert - Butyl - One - {-- Two -- (-- R --) - -- 1.9 -- -- 33 -- -- Hydroxy One - Three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2- North America Free Trade Agreement RENIRU Carbonyl) - -- Asparaginyll --} -- Amino --} - Four -- -- Phenyl -- Butyl --} -4 (R) - (Phenylthio) Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 5 of Table III)

26 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (-- S --) - -- 3.5 -- -- 24 -- -- {-- {-- N - (Benzyloxycarbonyl) - -- Valyl - -} -- Amino --} - Two -- (-- R --) - -- Hydroxy One - Four - (4-Fluoro Phenyl) - -- Butyl --} - Four -- (-- R --) - (Phenylthio) - Piperidine-2(S)-Carboxamide (it Indicates in the Example 6)

[0066]

27 N-tert - Butyl - One - {-- Two -- (-- R --) - -- 4.9 -- -- 500 -- -- Hydroxy Ones - Four - Phenyl - Three -- (- S --) - -- {-- {-- N - {(2-Pilus JINIRU-Methoxy) - -- Carbonyl --} -- Isoleucyl --} -- Amino --} - -- Butyl --} - Four -- (-- R --) - Phenyl -- Piperidine - -2(S)-Carboxamide (Mark Compound of Example 8)

28 N-tert-Butyl-1-{3(S)- 16 500 (Benzyloxycarbonylamino)- 2(R)-Hydroxy-4-Phenyl- Butyl}-4(R)-(2-PIRIJI Nil Thio)- Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 8 of Table I)

29 N-tert-Butyl-1-{3(S)- 8 140 (Benzyloxycarbonylamino)- 2(R)-Hydroxy-4-Phenyl- Butyl}-4(R)-(4-PIRIJI Nil Thio)- Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 9 of Table I)

30 N-tert-Butyl -1 - {3(S)- 19 822 (Benzyloxycarbonylamino)- 2(R)-Hydroxy-4-Phenyl- Butyl}-4(R)-(2-Pyrimidinyl- Thio) Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 10 of Table I)
[0067]

31 N-tert - Butyl-1-{3(S)- 12 290 (Benzyloxycarbonylamino)- 2(R)-Hydroxy-4-Phenyl- Butyl}-4(R)-(4, 6-Dimethyl- 2-Pyrimidinyl Thio) Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 11 of Table I)

32 N-tert-Butyl-1-{3(S)- 10 ND (Benzyloxycarbonylamino)- 2(R)-Hydroxy-4-Phenyl- Butyl}-4(R)-(Benzyl Thio)- Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 12 of Table I)

33 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (-- S --) - - - 3.2 - - - 11 - - - {-- {-- N - (Benzyloxycarbonyl) - -- Valyl - -} -- Amino --} - Two -- (-- R --) - Hydroxy One - - - Four - Phenyl -- Butyl --} -4 (R) - (2-PIRIJI Nil Thio) Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 14 of Table II)

34 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (-- S --) - - - 2.5 - - - 11 - - - {-- {-- N - (Benzyloxycarbonyl) - -- Valyl - -} -- Amino --} - Two -- (-- R --) - Hydroxy One - - - Four - Phenyl -- Butyl --} -4 (R) - (4-PIRIJI Nil Thio) Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 15 of Table II)

[0068]

35 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (-- S --) - - - 3.7 - - - 15 - - - {-- {-- N - (Benzyloxycarbonyl) - -- Valyl - -} -- Amino --} - Two -- (-- R --) - Hydroxy One - - - Four - Phenyl -- Butyl --} -4 (R) - (2-Pyrimidinyl Thio) Piperidine - 2(S)-Carboxamide (Compound 16 of Table II)

36 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (-- S --) - - - 3.0 - - - Nine - - - {-- {-- N - (Benzyloxycarbonyl) - -- Valyl --} -- Amino --} - Two -- (-- R --) - Hydroxy One - - - Four - Phenyl -- Butyl --} -4 (R) - (4, 6-Dimethyl-2-Pyrimidinyl Thio) - Piperidine-2(S)-Carboxamide (Compound 17 of Table II)

37 N-tert - Butyl - One - {-- Three -- (-- S --) - - - 2.3 - - - Seven - - - {-- {-- N - (Benzyloxycarbonyl) - -- Valyl --} -- Amino --} - Two -- (-- R --) - Hydroxy One - - - Four - Phenyl -- Butyl --} -4 (R) - (Benzyl Thio) - Piperidine -2 (S) - Carboxamide (Compound 18 of Table II)

38 N-tert - Butyl - One - {-- Two -- (-- S --) - - - 4.3 - - - 14 - - - Hydroxy One - Three -- (-- S --) - {-- N - {-- {-- N - - - Methyl - N - (2-Pilus JINIRU Methyl) - -- Amino --} -- Carbonyl --} -- Valyl --} - Four - -- Phenyl -- Butyl --} - Four -- (-- R --) - Phenylthio) - Piperidine-2(S)-Carboxamide (Mark Compound of Example 9)

The compound of others of the formula 1 manufactured by the approach of a publication in a -----
----- book specification is shown in Tables V, VI, and VII with EC50 (nM) as a result of being obtained from IC50 (nM) as a result of being obtained from the data of the property-sized mass spectrum, and the recombination HIV protease HPLC assay of an example 11, and the plaque assay of an example 12.

[0069]

[Table 5]

Table V number Formula N-tert-butyl-1-{2(R)- FAB/MS IC50 EC50 Hydroxy-4-phenyl -3 (S) - (m/z) (nM), (nM) { {N-(2-KINORI nil carbonyl)- (M+H) + Valyl} amino} butyl}-Y-piperidine - 2-carboxamide (Y is shown below among a formula) a passage -- it is -- compound of the formula 1 which it has -----

----- 1 4 (R) -(2-pyrimidinyl thio) 712 3.6 7 2 4(R)-{(4-pilus JINIRU methyl)- 725 2.8 4 thio} 34

(R) -(2-pilus JINIRU methoxy) 709 3.9 244 4(R)-{(4 6 - dimethyl-2- 740 2.7 8 pyrimidinyl) thio}

5 4(R)- (4-PIRIJI Nil Thio) 711 1.5 3 6 4(R)- (2-PIRIJI nil thio) 711 1.9 4 7 4(R)-phenoxy 694 3.4 14 8 4

(R)-{(3-pilus JINIRU methyl)- 725 2.2 3 thio}

9 4(R)-{(2-Pilus JINIRU Methyl)- 725 4.2 5 Thio}

10 4(R)- (2-Pyrimidinyl Oxy-) 696 4(R)- {3.2 (4) 25 11 [6-dimethyl-2-] 724 4.0 20 pyrimidinyl oxy-} 4(R)- {12 () [4-methyl-2-] 710 4.5 44 Pyrimidinyl oxy-} 13 4(R)-{(2 6 - dimethyl-4- 724 3.6 17 pyrimidinyl) oxy-}

14 4(R)- (Phenyl Sulfonyl) 756 2.9 23 15 4(R)-{(4-Fluoro Phenyl)- 712 2.6 22 Oxy-}

16 4(R)- (4-Pilus JINIRU Methoxy) 709 4.2 22 17 4(R)-{(2-Pilus JINIRU Methyl)- 757 2.4 33 Sulfonyl}

18 4(R)-{(3-Pilus JINIRU Methyl)- 757 1.8 67 Sulfonyl}

19 4(R)-{(4-Pilus JINIRU Methyl)- 757 4.6 73 Sulfonyl}

20 4(R)- (2-Pilus JINIRU Sulfonyl) 743 1.7 13 21 4(R)- (4-Pilus JINIRU Sulfonyl) 743 1.7 25 22 4(R)-{(2 6 - Dimethyl-4- 740 2.4 11 Pyrimidinyl) Thio}

23 4(R)-{(4 - Methyl-2- 726 2.8 16 Pyrimidinyl) Thio 24 -- 4(R)-(3-Pilus JINIRU Methoxy) 709 3.7 53 -----

----- [0070]

[Table 6]

front VI number formula N-tert-butyl -1 -{2(R)- FAB/MS IC50 EC50 -- hydroxy-4-phenyl-3(S)- (m/z) (nM) (nM)

{{N-(2-KINORI nil carbonyl)- (M+H) + B} amino} butyl}-Y-piperidine - 2-carboxamide (B and Y among a formula) the following -- being shown -- the compound of the formula 1 which it has -- -----
 ----- B Y----- -- 1 -tert-butyl - 4(R)- (phenyl- 724 3.0 12 glycy l thio)
 2 Asparaginy l 4(R)-{(4 6- 755 2.2 42 Dimethyl-2-PIRIMI- JINIRU)} Thio 3 Asparaginy l 4 (R) - (2-PIRIMI 727 2.1 60 -JINIRUCHIO)
 4 - (N4-MECHI- 4(R)-Phenoxy 723 3.7 13 RU) ASUPARAGI - Nil 5 -Tert-Butyl - 4(R)-{(3-Pilus- 740 2.2 8 Glycy l JINIRU Methyl) Thio}
 6 Threo Nil 4 (R) - (Phenyl- 744 2.6 61 Sulfonyl)
 7 -Tert-Butyl - 4 (R) - (4-PIRIJI- 757 2.1 29 Glycy l Nil Sulfonyl)
 8 -Tert-Butyl - 4 (R) - (2-PIRIJI- 757 2.9 44 Glycy l Nil Sulfonyl)
 ----- [0071]

[Table 7]

table VII number formula N-tert-butyl -1-{3 {[(S)- FAB/MS IC50 EC50] {X} amino}-2(R)-hydroxy- (m /z) (nM) (nM)
 4-phenyl butyl}-Y-piperidine - (M+H) + - 2(S)-carboxamide (it reaches X among a formula) Y -- the following -- being shown -- the compound of the formula 1 which it has -- ----- X
 Y ----- 1* (2, 6-G 4(R)-{(3- 633 2.7 35 methyl FENO- pilus JINIRU methyl)- KISHI-acetyl thio})
 2 2, 4, 6- 4 (R) - (4- 633 3.7 47 Trimethyl FENO- PIRIJI Nil Thio)
 KISHI acetyl 3 Phenoxy - 4 (R) - (4- 591 34 ND acetyl PIRIJI nil thio)
 4 2, 6-G 4 (R) - (4- 619 3.1 20 Methyl FENO- PIRIJI Nil Thio)
 KISHI-acetyl 5 (2-methyl- 4(R)-(4- 605 6.2 140 phenoxy)- PIRIJI nil thio)
 Acetyl 6 (2, 4-G 4(R)-(4- 629 5.4 340 chlorophenyl)- PIRIJI nil thio)
 Carbonyl 7 (2, 5-G 4(R)-(4- 629 9.8 360 chlorophenyl)- PIRIJI nil thio)
 Carbonyl (2, 6-G 4(R)- (4- 597 14 340 fluoro- PIRIJI nil thio)) 8
 Phenyl - (5-fluoro- 4(R)- (4- 593 6.8 ND 2-methyl- PIRIJI nil thio)) Carbonyl 9
 Phenyl - Carbonyl ----- [0072] * The manufacture approach of the compound number 1 is indicated by the example 10.

As an example of others of the compound of a formula 1 The following it can mention -- : -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (-- S --) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-KINORI nil carbonyl) -- the asparaginy l --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - (4-PIRIJI nil thio) -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N - tert - butyl - one - {-- four - (4-fluoro phenyl) - two -- (-- R --) - hydroxy one - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-North America Free Trade Agreement RENIRU carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - phenoxy -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide -- N-tert - butyl - one - {-- two -- (-- R --) - hydroxy one - four - phenyl - three -- (-- S --) - {-- {-- N - (2-pilus JINIRU carbonyl) -- the valyl --} -- amino --} -- butyl --} - four -- (-- R --) - phenoxy -- a piperidine - two -- (-- S --) - the carboxamide .

[Translation done.]

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-073004

(43)Date of publication of application : 15.03.1994

(51)Int.Cl.

C07D211/60
 A61K 31/44
 A61K 31/445
 A61K 31/47
 A61K 31/505
 C07D401/12
 C07D401/14
 //(C07D401/12
 C07D211:00
 C07D215:00)
 (C07D401/12
 C07D211:00
 C07D213:00)
 (C07D401/14
 C07D211:00
 C07D213:00
 C07D215:00
 C07D239:00)

(21)Application number : 05-054142

(22)Date of filing : 15.03.1993

(71)Applicant : BIO MEGA BOEHRINGER INGELHEIM RES INC

(72)Inventor : ANDERSON PAUL GATES
 SOUCY FRANCOIS
 YOAKIM CHRISTIANE
 LAVALLEE PIERRE
 BEAULIEU PIERRE L

(30)Priority

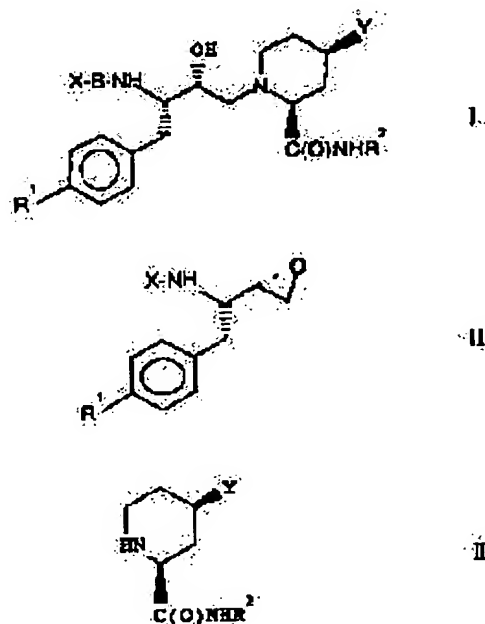
Priority number : 92 850716 Priority date : 13.03.1992 Priority country : US

(54) SUBSTITUTED PIPECOLINIC ACID DERIVATIVE AND HIV PROTEASE INHIBITOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain substituted pipercolinic acid derivatives useful for treatment of HIV infections, inhibiting the activity of HIV protease and suppressing cytopathogenic effects induced by HIV in human cells.

CONSTITUTION: This compound of formula I [X is R³OC(O), R³C(O) or R³NR⁴C(O) (R³ is alkyl, cycloalkyl, phenyl, naphthyl or the like; R⁴ is H or alkyl) or the like; B is absent or NHCHR⁵C(O) (R⁵ is alkyl, cycloalkyl, phenylmethyl or the like); R¹ is H, halogen, OH, alkyl or alkoxy; R² is alkyl; Y is alkyl, cycloalkyl, phenyl or W(CH₂)_nZ (W is O, S, SO or SO₂; Z is alkyl, substituted phenyl or the like; n is 0 or 1) or the like] e.g. N-tert-butyl-1-[3(S)-benzyloxycarbonylamino]-2(R)-hydroxy-4-phenylbutyl]-4(R)-phenylpiperidine-2(S) carboxamide is obtained, when B is absent, by reaction of a compound of formula II with a compound of formula III.



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-73004

(43)公開日 平成6年(1994)3月15日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 211/60		9165-4C		
A 6 1 K 31/44	A D Y	9360-4C		
31/445	A E D	9360-4C		
31/47		9360-4C		
31/505		9360-4C		

審査請求 未請求 請求項の数10(全 32 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-54142

(22)出願日 平成5年(1993)3月15日

(31)優先権主張番号 07/850716

(32)優先日 1992年3月13日

(33)優先権主張国 米国 (U S)

(71)出願人 593048250

バイオーメガ ベーリンガー インゲルハ
イム リサーチ インコーポレイテッド
カナダ エイチ7エス 2ジー5 ケベッ
ク ラヴァル リュー キュナール 2100

(72)発明者 ボール ケイツ アンダーソン
カナダ エイチ8ワイ 3エム8 ケベッ
ク ビエールフォンス エドワード ヒギ
ンズ 4130

(74)代理人 弁理士 中村 稔 (外7名)

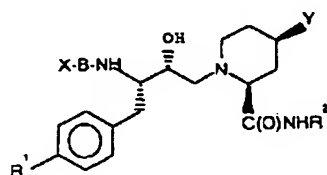
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 置換ピペコリン酸誘導体及びH I Vプロテアーゼ阻害剤

(57)【要約】

【構成】式1

【化1】



1

(式中、Xは末端基、例えばアリールオキシカルボニル、アルカノイルまたは任意に1または2置換されたカルバモイルであり；Bは存在しないか、またはアミノ酸残基、例えばVal またはAsn であり；R¹ は水素または環置換基、例えばフッ素またはメチルであり；R² はアルキルであり；及びYは環置換基、例えばフェノキシ、2-ピリジニルメトキシ、フェニルチオまたは2-ピリジニルチオである)で示される化合物が開示されている。

【効果】本化合物は、ヒト免疫不全ウィルス (H I V) プロテアーゼの活性を阻害し、ヒト細胞中のH I Vによ

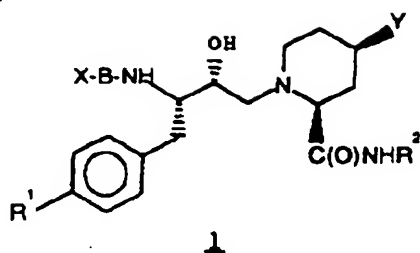
り誘導される細胞病原性効果を抑制する。このような特性を有しているため、本化合物はH I V感染症を撃退するために有効である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式1

【化1】



で示される化合物または治療学的に許容され得るその酸付加塩。〔ただし、式中、

Xは、 $R^3 \text{OC}(\text{O})$ 、 $R^3 \text{C}(\text{O})$ または $R^3 \text{NR}^4 \text{C}(\text{O})$ であり（式中、 R^3 は、

(i) 低級アルキル、

(ii) 低級シクロアルキル、

(iii) フェニル；ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニル；または2つの置換基のそれぞれが独立して低級アルキルもしくはハロゲンである2置換されたフェニル、

(iv) フェニル（低級）アルキルまたはその芳香族部分がハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニル（低級）アルキル、

(v) 1-ナフチルまたは2-ナフチル、

(vi) (Het)または(Het)-(低級アルキル)（式中、Het は、窒素、酸素及びイオウから選択された1または2のヘテロ原子を含む5または6員の1価の複素環基を示す）または

(vii) 2-キノリニルまたは3-キノリニルであり、及び R^4 は、水素または低級アルキルである）；またはXは、 $R^{3A} \text{OCH}_2 \text{C}(\text{O})$ であり（式中、 R^{3A} は、フェニルまたは各置換基が独立して低級アルキルもしくはハロゲンである1置換、2置換または3置換されたフェニルである）；Bは、存在しないか、または2価の基-NHCHR⁵C(O)-であり（式中、 R^5 は低級アルキル；低級シクロアルキル；（低級シクロアルキル）-（低級アルキル）；フェニルメチル；またはヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、（低級アルキル）アミノカルボニルもしくはジ（低級アルキル）アミノカルボニルにより1置換された低級アルキルである）； R^1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルまたは低級アルコキシであり； R^2 は、低級アルキルであり；及びYは、低級アルキル；低級シクロアルキル；フェニルまたはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニルメチルであり；またはY

2

は、 $\text{W}(\text{CH}_2)_n$ 、Zである（式中、Wは、オキソ、チオ、スルフィニルまたはスルホニルであり、Zは、低級アルキル；フェニルまたはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニル；または(Het)であり（式中、(Het)は、上記定義の通りである）；nは、0または1である。）

【請求項2】 式中、Xは、 $R^3 \text{OC}(\text{O})$ 、 $R^3 \text{C}(\text{O})$ または $R^3 \text{NR}^4 \text{C}(\text{O})$ であり（式中、 R^3 は、低級アルキル、フェニル、2、4-ジメチルフェニル、2、6-ジメチルフェニル、2、4-ジクロロフェニル、2、5-ジクロロフェニル、2、6-ジフルオロフェニル、5-フルオロ-2-メチルフェニル、フェニル（低級）アルキル、フェニル（低級）アルキル（フェニル部分の4位がクロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチルもしくはメトキシにより置換されている）、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フリル、2-チエニル、2-ビリジニル、4-ビリジニル、2-ビリジニルメチル、4-チアゾリルメチルまたは2-キノリニルであり、 R^4 は水素または低級アルキルである）；またはX

は、 $R^{3A} \text{OCH}_2 \text{C}(\text{O})$ であり（式中、 R^{3A} は、フェニルまたは2、4及び6位からなる群から選択される1の位置もしくは複数の位置において低級アルキルもしくはハロゲンにより1、2もしくは3置換されたフェニルである）；Bは、存在しないかまたは2価の基-NHCHR⁵C(O)-であり（式中、 R^5 は、低級アルキルまたはヒドロキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、（低級アルキル）アミノカルボニルもしくはジ（低級アルキル）アミノカルボニルにより1置換された低級アルキルである）； R^1 は、水素、塩素、臭素、フッ素であり； R^2 は、1-メチルエチル、2-メチルプロピルまたは1、1-ジメチルエチルであり；及びYは、低級シクロアルキル、フェニル、4-クロロフェニル、4-ブromoフェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、フェニルメチル、（4-フルオロフェニル）メチルまたは（4-メチルフェニル）メチルであり；またはYは、 $\text{W}(\text{CH}_2)_n$ 、Zであり（式中、W及びnは上記定義の通りであり、Zは低級アルキル、フェニル、2-フリル、2-チエニル、2-ビリジニル、3-ビリジニル、4-ビリジニル、4-チアゾリル、2-ビリジニル、4-メチル-2-ビリジニル、4、6-ジメチル-2-ビリジニルまたは2、6-ジメチル-4-ビリジニルである請求項1に記載の化合物または治療学的に許容され得るその酸付加塩。

【請求項3】 式中、Xは、tert-ブチルオキシカルボニル、（2、6-ジメチルフェニル）カルボニル、（2、4-ジクロロフェニル）カルボニル、（2、5-ジクロロフェニル）カルボニル、（2、6-ジフルオロフェニル）カルボニル、（5-フルオロ-2-メチルフェニル）カルボニル、ベンジルオキシカルボニル、（4

ークロロフェニル)メトキシカルボニル、(4-ヒドロキシフェニル)メトキシカルボニル、(4-メトキシフェニル)メトキシカルボニル、アセチル、ベンゾイル、1-ナフタレニルカルボニル、2-ナフタレニルカルボニル、(2-ビリジニルメトキシ)カルボニル、2-キノリニルカルボニル、ベンジルアミノカルボニル、N-(2-ビリジニルメチル)アミノカルボニル、N-メチル-N-(2-ビリジニルメチル)アミノカルボニル、フェノキシアセチル、(2-メチルフェノキシ)アセチル、(2、4-ジメチルフェノキシ)アセチル、(2、6-ジメチルフェノキシ)アセチル、(2、4、6-トリメチルフェノキシ)アセチル、(4-クロロフェノキシ)アセチルまたは(4-フルオロ-2、6-ジメチルフェノキシ)アセチルであり；Bは、存在しないか、または2価の基-NHCHR¹ C(O)-であり(式中、R¹は、1-メチルエチル、1、1-ジメチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1-ヒドロキシエチル、(メトキシカルボニル)メチル、(エトキシカルボニル)メチル、(アミノカルボニル)メチルまたは{(メチルアミノ)カルボニル}メチルであり；R²は、水素またはフッ素であり；R³は、2-メチルプロピルまたは1、1-ジメチルエチルであり；及びYは、シクロヘキシル、フェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、(4-メトキシフェニル)メチル、2-メチルプロポキシ、フェノキシ、2-ビリジニルオキシ、3-ビリジニルオキシ、4-ビリジニルオキシ、2-ビリミジニルオキシ、(4-メチル-2-ビリミジニル)オキシ、(4、6-ジメチル-2-ビリミジニル)オキシ、(2、6-ジメチル-4-ビリミジニル)オキシ、ベン

【請求項4】 式中、Xは、tert-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アセチル、(2、6-ジメチルフェニル)カルボニル、2-ナフタレニルカルボニル、(2-ビリジニルメトキシ)カルボニル、2-キノリニルカルボニルまたは{N-メチル-N-(2-ビリジニルメチル)アミノ}カルボニルであり；Bは、バリル、tert-ブチルグリシル、イソロイシル、ステオニルまたはアスパラギニルであり；R¹は、水素ま

たはフッ素であり；R²は、1、1-ジメチルエチルであり；及びYは、フェニル、ベンジル、フェノキシ、2-ビリミジニルオキシ、(2、6-ジメチル-4-ビリミジニル)オキシ、2-ビリジニルメトキシ、3-ビリジニルメトキシ、4-ビリジニルメトキシ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、2-ビリジニルチオ、3-ビリジニルチオ、4-ビリジニルチオ、2-ビリミジニルチオ、(4、6-ジメチル-2-ビリミジニル)チオ、(2-ビリジニルメチル)チオ、(3-ビリジニルメチル)チオまたは4-(ビリジニルメチル)チオである請求項3に記載の化合物または治療学的に許容され得るその酸付加塩。

【請求項5】 式中、Xは、(2-メチルフェノキシ)アセチル、(2、4-ジメチルフェノキシ)-アセチル、(2、6-ジメチルフェノキシ)アセチルまたは(2、4、6-ジメチルフェノキシ)アセチルであり；Bは存在せず；R¹は水素であり；R²は、1、1-ジメチルエチルであり；及びYは、フェニル、ベンジル、フェノキシ、2-ビリミジニルオキシ、2-ビリジニルメトキシ、3-ビリジニルメトキシ、4-ビリジニルメトキシ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、2-ビリジニルチオ、3-ビリジニルチオ、4-ビリジニルチオ、2-ビリミジニルチオ、(4、6-ジメチル-2-ビリミジニル)チオ、(2-ビリジニルメチル)チオ、(3-ビリジニルメチル)チオまたは(4-ビリジニルメチル)チオである請求項3に記載の化合物または治療学的に許容され得るその酸付加塩。

【請求項6】 N-tert-ブチル-1-{3(S)-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-(4-フルオロフェニル)ブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、
N-tert-ブチル-1-{3(S)-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェニルビペリジン-2(S)-カルボキサミド
N-tert-ブチル-1-{3(S)-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-ベンジルビペリジン-2(S)-カルボキサミド、
N-tert-ブチル-1-{3(S)-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(フェニルスルホニル)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、
N-tert-ブチル-1-{3(S)-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ビペリジン-2(S)-カルボキサミド、
N-tert-ブチル-1-{3(S)-(ベンジルオキシ

5

カルボニルアミノ) - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェ
ニルブチル} - 4 (R) - フェノキシビペリジン-2
(S) - カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - { (ベンジルオキシ
カルボニルアミノ) - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェ
ニルブチル} - 4 (R) - シクロヘキシルビペリジン-
2 (S) - カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1 - {-3 (S) - { {N-ベンジ
ルオキシカルボニル} - バリル} アミノ} - 2 (R) -
ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - (フェ
ニルチオ) ビペリジン-2 (S) - カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - { {N- (ベンジ
ルオキシカルボニル) - アスバラギニル} アミノ} - 2
(R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R)
- (フェニルチオ) ビペリジン-2 (S) - カルボキサ
ミド、

N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - { {N- (ベンジ
ルオキシカルボニル) - バリル} アミノ} - 2 (R) -
ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - フェ
ニルビペリジン-2 (S) - カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - { {N- (ベンジ
ルオキシカルボニル) - イソロイシル} アミノ} - 2
(R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R)
- フェニルビペリジン-2 (S) - カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - { {N- (ベンジ
ルオキシカルボニル) - アスバラギニル} アミノ} - 2
(R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R)
- フェニルビペリジン-2 (S) - カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - { {N- (ベンジ
ルオキシカルボニル) - バリル} アミノ} - 2 (R) -
ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - ベンジ
ルビペリジン-2 (S) - カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - { {N- (ベンジ
ルオキシカルボニル) - バリル} アミノ} - 2 (R) -
ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - (フェ
ニルスルホニル) ビペリジン-2 (S) - カルボキサ
ミド、

N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - { {N- (ベンジ
ルオキシカルボニル) - アスバラギニル} アミノ} - 2
(R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R)
- (フェニルスルホニル) ビペリジン-2 (S) - カ
ルボキサミド

N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - { {N- (ベンジ
ルオキシカルボニル) - バリル} アミノ} - 2 (R) -
ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - フェ
ノキシビペリジン-2 (S) - カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - { {N- (ベンジ
ルオキシカルボニル) - アスバラギニル} アミノ} - 2
(R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R)
- フェノキシビペリジン-2 (S) - カルボキサミド、

6

N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - { {N- (ベンジ
ルオキシカルボニル) - バリル} アミノ} - 2 (R) -
ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - (2-
ビペリジニルオキシ) ビペリジン-2 (S) - カルボキ
サミド、

N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - { {N- (ベンジ
ルオキシカルボニル) - バリル} アミノ} - 2 (R) -
ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - シクロ
ヘキシルビペリジン-2 (S) - カルボキサミド、

10 N-tert-ブチル-1 - {2 (R) - ヒドロキシ-4-
フェニル-3 (S) - { {N- (2-キノリニルカル
ボニル) バリル} アミノ} ブチル} - 4 (R) - (フェ
ニルチオ) ビペリジン-2 (S) - カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1 - {2 (R) - ヒドロキシ-4-
フェニル-3 (S) - { {N- (2-キノリニルカル
ボニル) アスバラギニル} アミノ} ブチル} - 4 (R) -
フェノキシビペリジン-2 (S) - カルボキサミド、

20 N-tert-ブチル-1 - {2 (R) - ヒドロキシ-4-
フェニル-3 (S) - { {N- (2-キノリニルカル
ボニル) アスバラギニル} アミノ} ブチル} - 4 (R) -
(フェニルスルホニル) ビペリジン-2 (S) - カ
ルボキサミド、

N-tert-ブチル-1 - {2 (R) - ヒドロキシ-4-
フェニル-3 (S) - { {N- (2-キノリニルカル
ボニル) アスバラギニル} アミノ} ブチル} - 4 (R) -
(フェニルチオ) ビペリジン-2 (S) - カルボキサ
ミド、

N-tert-ブチル-1 - {2 (R) - ヒドロキシ-4-
フェニル-3 (S) - { {N- (2-ナフタレニルカル
ボニル) バリル} アミノ} ブチル} - 4 (R) - (フェ
ニルチオ) ビペリジン-2 (S) - カルボキサミド、

30 N-tert-ブチル-1 - {2 (R) - ヒドロキシ-3
(S) - { {N- (2-ナフタレニルカルボニル) ア
スバラギニル} アミノ} - 4-フェニルブチル} - 4
(R) - (フェニルチオ) ビペリジン-2 - カルボキサ
ミド、

N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - { {N- (ベンジ
ルオキシカルボニル) - バリル} アミノ} - 2 (R) -
ヒドロキシ-4- (4-フルオロフェニル) ブチル} -
4 (R) - (フェニルチオ) ビペリジン-2 (S) - カ
ルボキサミド、

N-tert-ブチル-1 - {2 (R) - ヒドロキシ-4-
フェニル-3 (S) - { {N- { (2-ビリジニルメ
トキシ) カルボニル} イソロイシル} アミノ} ブチル} -
4 (R) - フェニルビペリジン-2 (S) - カルボキサ
ミド、

50 N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - (ベンジルオキシ
カルボニルアミノ) - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェ
ニルブチル} - 4 (R) - (2-ビリジニルチオ) ビ
ペリジン-2 (S) - カルボキサミド、

8

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル}-4(R)-{(4-ピリジニルメチル)チオ}ピペリジン-2-カルボキサミド。

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{[N-(2-キノリルカルボニル)バリル]アミノ}ブチル}-4(R)-(2-ピリジニルメトキシ)ピペリジシン-2-カルボキサミド。

10 N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{[N-(2-キノリニルカルボニル)バリル]アミノ}ブチル}-4(R)-{(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)チオ}ビペリジイン-2-カルボキサミド。

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{[N-(2-キノリルカルボニル)バリル]アミノ}ブチル}-4(R)-(4-ビリジニルチオ)ピペリジン-2-カルボキサミド

20 N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-
フェニル-3(S)-{[N-(2-キノリニルカルボ
ニル)バリル]アミノ}ブチル}-4(R)-(2-ピ
リジニルチオ)ピペリジン-2-カルボキサミド

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{[N-(2-キノリニルカルボニル)バリル]アミノ}ブチル}-4(R)-フェノキシ-ビペリジン-2-カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-
フェニル-3(S)-{N-(2-キノリニルカルボ
ニル)バリル}アミノ}ブチル}-4(R)-{(3-
30 ビリジニルメチル)チオ}ピペリジン-2-カルボキサ
ミド

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}ブチル}-4(R)-{(2-ピリジニルメチル)チオ}ピペリジン-2-カルボキサミド

40 N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-
フェニル-3(S)-{N-(2-キノリニルカルボ
ニル)バリル}アミノ}ブチル}-4(R)-(2-ビ
リジニルオキシ)ピペリジン-2-カルボキサミド

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{[N-(2-キノリルカルボニル)バリル]アミノ}ブチル}-4(R)-{(4,6-ジメチル-2-ピリジニル)オキシ}ピペリジン-2-カルボキサミド。

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-
フェニル-3(S)-{[N-(2-キノリニルカルボ
ニル)バリル]アミノ}ブチル}-4(R)-{(4-
メチル-2-ピリミジニル)オキシ}ビペリジン-2-
カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-
フェニル-3(S)-{N-(2-キノリル)カルボ 50

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{2,6-ジメチルフェノキシ)アセチル}アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-{(3-ビリジニルメチル)チオ}ピペリジン-2(S)-カル

ボキサミド、

N-tert-ブチル-1- {3 (S) - { { (2, 4, 6-トリメチルフェノキシ) -アセチル} アミノ} -2 (R) -ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -4 (R) - (4-ビリジニルチオ) ピペリジン-2 (S) -カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1- {3 (S) - { (フェノキシアセチル) アミノ} -2 (R) -ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -4 (R) - (4-ビリジニルチオ) -ピペリジン-2 (S) -カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1- {3 (S) - { { (2, 6-ジメチルフェノキシ) アセチル} -アミノ} -2 (R) -ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -4 (R) - (4-ビリジニルチオ) ピペリジン-2 (S) -カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1- {3 (S) - { { (2-メチルフェノキシ) アセチル} -アミノ} -2 (R) -ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -4 (R) - (4-ビリジニルチオ) ピペリジン-2 (S) -カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1- {3 (S) - { { (2, 4-ジクロロフェニル) カルボニル} アミノ} -2 (R) -ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -4 (R) - (4-ビリジニルチオ) ピペリジン-2 (S) -カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1- {3 (S) - { { (2, 5-ジクロロフェニル) カルボニル} アミノ} -2 (R) -ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -4 (R) - (4-ビリジニルチオ) ピペリジン-2 (S) -カルボキサミド、

N-tert-ブチル-1- {3 (S) - { { (2, 6-ジフルオロフェニル) カルボニル} アミノ} -2 (R) -ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -4 (R) - (4-ビリジニルチオ) ピペリジン-2 (S) -カルボキサミド及びN-tert-ブチル-1- {3 (S) - { { (5-フルオロ-2-メチルフェニル) カルボニル} アミノ} -2 (R) -ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -4 (R) - (4-ビリジニルチオ) ピペリジン-2 (S) -カルボキサミドからなる群から選ばれる請求項1に記載の化合物。

【請求項7】 請求項1に記載の化合物または治療学的に許容され得るその塩及び薬学的に許容され得る担体を含む薬学的組成物。

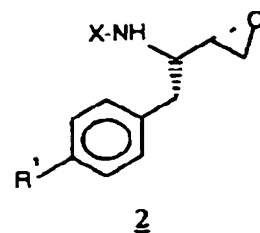
【請求項8】 有効量の請求項1に記載の化合物または治療学的に許容され得るその塩をヒトに投与することを含む、ヒトのHIV感染症を治療する方法。

【請求項9】 抗HIV有効量の請求項1に記載の化合物または治療学的に許容され得るその塩によってヒトの細胞を処理することを含む、ヒトの細胞をHIV病原体から保護する方法。

【請求項10】 下記工程：

(a) 式2

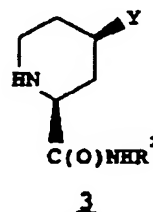
【化2】



2

(式中、X及びR¹ は、請求項1において定義した通りである) のエポキシドと、式3

【化3】

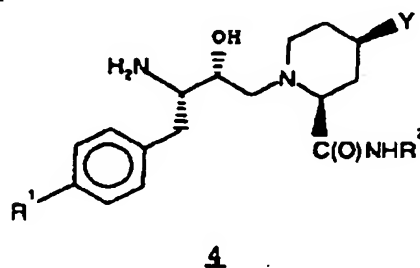


3

(式中、R² 及びYは、請求項1において定義した通りである) のピペリジンカルボキサミドとを反応させて、式1 (式中、X、R¹、R² 及びYは、上記定義の通りであり、Bは存在しない) の対応する化合物を得るか；または

(b) 式4

【化4】

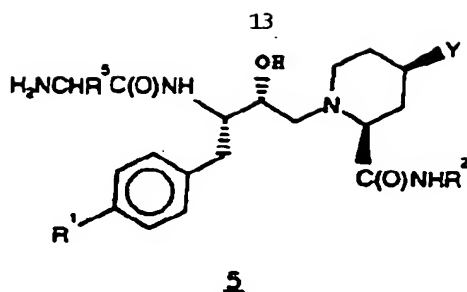


4

(式中、R¹、R² 及びYは、上記定義の通りである) の化合物と、カルボン酸X-OH (式中、Xは、上記定義のR³ C (O) またはR³^A OCH₂ C (O) である) の反応性誘導体とを反応させて、式1 (式中、Xは上記定義のR³ C (O) またはR³^A OCH₂ C (O) であり、R¹、R² 及びYは上記定義の通りであり、Bは存在しない) の対応する化合物を得るか；または

(c) 式4 (式中、R¹、R² 及びYは、上記定義の通りである) の化合物と、式X-NHCHR⁵ COOH (式中、X及びR⁵ は、請求項1の定義の通りである) のα-アミノ酸とを、カップリング剤の存在下でカップリングして、式1 (式中、X、R¹、R² 及びYは、上記定義の通りであり、Bは、2 価の基-NHCHR⁵ C (O) -である (式中、R⁵ は上記定義の通りである)) の対応する化合物を得るか；または (d) 式5

【化5】



5

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び Y は、上記定義の通りである) の化合物と、カルボン酸 $X-OH$ (式中、 X は、
 上記定義の $R^3 C(O)$ または $R^3 A OCH_2 C(O)$ である) の反応性誘導体とを反応させて、式 1 (X は、
 上記定義の $R^3 C(O)$ または $R^3 A OCH_2 C(O)$ であり、 R^1 、 R^2 及び Y は、上記定義の通りであり、 B は
 2 価の基 $-NHCHR^3 C(O)-$ である (式中、 R^3 は上記定義の通りである)) の対応する化合物を得て;
 次いで、

(e) 所望により、上記セクション (a)、(b)、
 (c) または (d) において得られた式 1 の化合物を、
 対応する治療学的に許容され得る酸付加塩に変換することを含む請求項 1 に記載の式 1 の化合物または治療学的
 に許容され得る酸付加塩を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、特定のレトロウィルス
 に対する活性を示す化合物、その化合物の製造方法、そ
 の薬学的処方物及びレトロウィルスにより生じる感染症
 を撃退するためのその化合物の使用方法に関する。

【0002】

【従来の技術】1983年に、ヒト免疫不全ウィルスタ
 イプ1 (HIV-1) として知られるレトロウィルス
 は、後天性免疫不全症候群 (エイズ) の病原体として確
 立された。R. C. ガロ及びL. モンタニエールによる
 「Scientific American」、259 (4)、40 (19
 88) 参照。このウィルスは、恐怖心を抱かせるほどの
 疫病となっている。より最近では、非常に関連するウィ
 ルス、ヒト免疫不全ウィルスタイプ2 (HIV-2)
 が、エイズの第2の病原体として同定されている。病原
 体としてのヒト免疫不全ウィルス (HIV) を同定し、
 このウィルスを大量に成長させる方法を開発することによ
 って、生体外でのHIVの複製を阻害する化合物が発見
 されている。この方法により同定された阻害化合物の
 最も重要な種類は、ジデオキシヌクレオシドの群であ
 り、その3'-アジド-3'-デオキシチミジン (ジ
 ブジンまたはAZTとしても知られている) 及びより最
 近では、2'-3'-ジデオキシイノシン (ジダノシンま
 たはDDIとしても知られている) が治療学的に使用さ
 れて、特定の患者を症候的なHIV感染症により管理し
 ている。この種の化合物は、逆転写を阻害することによ
 りHIVのライフサイクルを妨げることが発見されてい

14

る。この酵素は、ウィルスRNAを二本鎖デオキシリボ
 核酸 (DNA) に転化し、それ自体HIV複製にとって
 必須の酵素である。逆転写の阻害の他に、HIVライ
 フサイクルのその他の期が、抗HIV薬の開発のための標
 的として同定されている。高まる注意を受けている1の
 標的は、HIVプロテアーゼとして知られるHIVコー
 ドされた酵素である。この酵素は、逆転写酵素と同様
 に、pol遺伝子によりコードされ、HIVの成長に必須
 である。これは、gag (p 55) またはgag-pol (p 1
 80) タンパク質中の特定の分割を行い、成熟感染性ピ
 リオン中に見られる構造タンパク質 (例えば、p 17 及
 びp 24) 及びそれ自体を含む酵素を放出する原因物質
 である。従って、HIVプロテアーゼの阻害剤は、HIV
 ライフサイクルをブロックすることができる。

【0003】ここ数年にわたって、HIVプロテアーゼ
 へ注がれた関心の増加は、酵素を阻害する物質の発見に
 関する報告の増加に反映している。例えば、D. W. ノ
 ーベック及びD. J. ケンプ、「Annual Reports In Me
 dicinal Chemistry」、26、141 (1991) によ
 るプロテアーゼ阻害剤に関する細菌の論文参照。後者の
 論文において記載され、及びD. H. リッチら、「J. M
 ed. Chem.」、33、1285 (1990) 及びN.
 A. ロバーツら、「Science」、248、358 (19
 90) により報告されているように、2つの強力なHIV
 プロテアーゼインヒビター系が、p 17/p 24 基質
 分解部位配列を有するペプチド中に、ヒドロキシエチル
 アミン遷移状態類似物 (TSA) を配置することによ
 って理解されている。ロバーツらの連続の鉛化合物の生物
 学的研究は、H. A. オーバートンら、「Virology」、
 179、508 (1990)、J. A. マーチンら、
 「Biochem. Biophys. Res. Commun.」176、180
 (1991) 及びJ. C. クレイグラ、「Antiviral Ch
 emistry and Chemotherapy」、2、181 (199
 1) により報告されている。ヒドロキシエチルアミンT
 SAを有するHIVプロテアーゼ阻害剤のその他の開示
 は、下記のを包含する: B. K. ハンダら、198
 9年12月20日に発行された欧州特許出願第3468
 47号、G. B. ドレイヤーら、1990年1月24日
 に発行された欧州特許出願第352000号、D. J.
 ケンプら、1990年12月19日に発行された欧州特
 許出願第402646号、K. E. B. バーカーズら、
 1991年6月12日に発行されたカナダ国特許出願第
 2、030、415号、J. A. マーチン及びS. レッ
 ドショー、1991年6月19日に発行された欧州特許
 出願第432695号。

【0004】

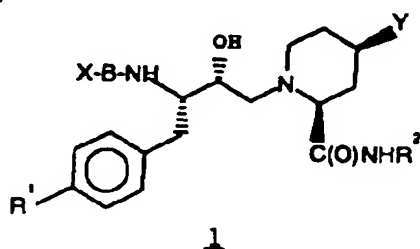
【発明の構成】本出願は、その中に導入されたエチルア
 ミンTSAを有する置換ピペコリン酸 (pipecolinic aci
 d) の誘導体を開示するものである。これらの誘導体は、H
 IVプロテアーゼの強力な阻害剤である。さらに、ヒト

15

の細胞中でHIV誘導された細胞病原性効果を阻害する能力が、これらの化合物について示されている。これらの特性並びに比較的選択的な作用及び明らかに毒性がないという特性を有しているので、その化合物はHIV感染症を撃退するための薬剤として有効である。本発明の化合物は、式1

【0005】

【化6】



【0006】で示されるか、または治療学的に許容され得るその酸付加塩である。ただし、式中、Xは、R³ O C(O)、R³ C(O)またはR³ NR⁴ C(O)であり（式中、R³ は、(i) 低級アルキル、(ii) 低級シクロアルキル、(iii) フェニル；ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニル；2つの置換基のそれぞれが独立して低級アルキルまたはハロゲンである2置換されたフェニル；(iv) フェニル（低級）アルキルまたは芳香族部分がハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニル（低級）アルキル、(v) 1-ナフチルまたは2-ナフチル、(vi) (Het)または(Het)-（低級アルキル）(Het は、窒素、酸素及びイオウから選択される1または2のヘテロ原子を含む5または6員の1価の複素環基を示す)、または(vii) 2-キノリニルまたは3-キノリニルであり、及びR⁴ は、水素または低級アルキルである）；またはXは、R³ OCH₂ C(O)であり（式中、R³ は、フェニルまたは各置換基が独立して低級アルキルもしくはハロゲンである1置換、2置換または3置換されたフェニルである）；

【0007】Bは、存在しないか、または2価の基-NHCHR⁵ C(O)-であり（式中、R⁵ は低級アルキル；低級シクロアルキル；(低級シクロアルキル)-（低級アルキル）；フェニルメチル；またはヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、(低級アルキル)アミノカルボニルもしくはジ（低級アルキル）アミノカルボニルにより1置換された低級アルキルである）；R¹ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルまたは低級アルコキシであり；R² は、低級アルキルであり；及びYは、低級アルキル；低級シクロアルキル；フェニルまたはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニル；フェニルメチルまたはハロゲ

16

ン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニルメチルであり；またはYは、W (CH₂)ₙ。Zである（式中、Wは、オキソ、チオ、スルフィニルまたはスルホニルであり、Zは、低級アルキル；フェニルまたはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシにより1置換されたフェニル；または(Het)であり（式中、(Het)は、上記定義の通りである）；nは、0または1である）。

【0008】式1に関して本明細書中で使用される句

10 「Bは存在しない」は、記号Bが「X」を、第2アミノ基（その他の場合には「B」と結合する）と結合させる共有結合となることを意味すると理解されたい。本発明の化合物の好適な群は、式1（式中、Xは、R³ O C(O)、R³ C(O)またはR³ NR⁴ C(O)であり（式中、R³ は、低級アルキル、フェニル、2、4-ジメチルフェニル、2、6-ジメチルフェニル、2、4-ジクロロフェニル、2、5-ジクロロフェニル、2、6-ジフルオロフェニル、5-フルオロ-2-メチルフェニル、フェニル（低級）アルキル、フェニル部分の4位が塩素、フッ素、フルオロ、ヒドロキシ、メチルもしくはメトキシにより置換されているフェニル（低級）アルキル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フリル、2-チエニル、2-ピリジニル、4-ピリジニル、2-ピリジニルメチル、4-チアゾリルメチルまたは2-キノリニルであり、R⁴ は、水素または低級アルキルである）；または Xは、R³ OCH₂ C(O)であり（式中、R³ は、フェニルまたは2、4及び6位からなる群から選択される1の位置または複数の位置において低級アルキルもしくはハロゲンにより1、2または3置換されたフェニルである）；

20 【0009】Bは、存在しないかまたは2価の基-NHCHR⁵ C(O)-であり（式中、R⁵ は、低級アルキルまたはヒドロキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、(低級アルキル)アミノカルボニルもしくはジ（低級アルキル）アミノカルボニルにより1置換された低級アルキルである）；R¹ は、水素、塩素、臭素、またはフッ素であり；R² は、1-メチルエチル、2-メチルプロピルまたは1、1-ジメチルエチルであり；及びYは、低級シクロアルキル、フェニル、4-クロロフェニル、4-プロモフェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、フェニルメチル、(4-フルオロフェニル)メチルまたは(4-メチルフェニル)メチルであり；またはYは、W (CH₂)ₙ。Zである（式中、W及びnは上記定義の通りであり、Zは低級アルキル、フェニル、2-フリル、2-チエニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、4-チアゾリル、2-ピリミジニル、4-メチル-2-ピリミジニル、4、6-ジメチル-2-ピリミジニルまたは2、6-ジメチル-4-ピリミジニルである））で示されるかまたは治療学的に許容され得るそ

の酸付加塩である。

【0010】本発明の化合物のより好ましい群は、式1 (式中、Xは、tert-ブチルオキシカルボニル、(2、6-ジメチルフェニル)カルボニル、(2、4-ジクロロフェニル)カルボニル、(2、5-ジクロロフェニル)-カルボニル、(2、6-ジフルオロフェニル)カルボニル、(5-フルオロ-2-メチルフェニル)カルボニル、ベンジルオキシカルボニル、(4-クロロフェニル)メオキシカルボニル、(4-ヒドロキシフェニル)メトキシカルボニル、(4-メトキシフェニル)メトキシカルボニル、アセチル、ベンゾイル、1-ナフタレニルカルボニル、2-ナフタレニルカルボニル、(2-ビリジニルメトキシ)カルボニル、2-キノリニルカルボニル、ベンジリアミノカルボニル、N-(2-ビリジニルメチル)アミノカルボニル、N-メチル-N-(2-ビリジニルメチル)アミノカルボニル、フェノキシアセチル、(2-メチルフェノキシ)アセチル、(2、4-ジメチルフェノキシ)アセチル、(2、6-ジメチルフェノキシ)アセチル、(2、4、6-トリメチルフェノキシ)アセチル、(4-クロロフェノキシ)アセチルまたは(4-フルオロ-2、6-ジメチルフェノキシ)アセチルであり；Bは、存在しないか、または2価の基-NHCHR¹C(O)-であり(式中、R¹は、1-メチルエチル、1、1-ジメチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1-ヒドロキシエチル、(メトキシカルボニル)メチル、(エトキシカルボニル)メチル、(アミノカルボニル)メチルまたは{(メチルアミノ)カルボニル}-メチルであり；R²は、水素またはフッ素であり；

【0011】R²は、2-メチルプロピルまたは1、1-ジメチルエチルであり；及びYは、シクロヘキシル、フェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、(4-メトキシフェニル)メチル、2-メチルプロピル、フェノキシ、2-ビリジニルオキシ、3-ビリジニルオキシ、4-ビリジニルオキシ、2-ビリミジニルオキシ、(4-メチル-2-ビリミジニル)オキシ、(4、6-ジメチル-2-ビリミジニル)オキシ、(2、6-ジメチル-4-ビリミジニル)オキシ、ベンジルオキシ、2-ビリジニルメトキシ、3-ビリジニルメトキシ、4-ビリジニルメトキシ、4-チアゾリルメトキシ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、2-ビリジニルチオ、3-ビリジニルチオ、4-ビリジニルチオ、2-ビリミジニルチオ、(4-メチル-2-ビリミジニル)チオ、(2、6-ジメチル-4-ビリミジニル)チオ、(4、6-ジメチル-2-ビリミジニル)チオ、ベンジルチオ、ベンジルスルフィニル、ベンジルスルホニル、(2-ビリジニルメチル)チオ、(3-ビリジニルメチル)チオまたは(4-ビリジニルメチル)チオである)で示されるかまたは治療学的に許容され得る

酸付加塩である。

【0012】化合物の最も好ましい群は、式1(式中、Xは、tert-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アセチル、(2、6-ジメチルフェニル)カルボニル、2-ナフタレニルカルボニル、(2-ビリジニルメトキシ)カルボニル、2-キノリニルカルボニルまたは{N-メチル-N-(2-ビリジニルメチル)アミノ}カルボニルであり；Bは、バリル、tert-ブチルグリニル、イソロイニル、スレオニルまたはアスパラギニルであり；R¹は、水素またはフッ素であり；R²は、1、1-ジメチルエチルであり；及びYは、フェニル、ベンジル、フェノキシ、2-ビリミジニルオキシ、(2、6-ジメチル-4-ビリミジニル)オキシ、2-ビリジニルメトキシ、3-ビリジニルメトキシ、4-ビリジニルメトキシ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、2-ビリジニルチオ、3-ビリジニルチオ、4-ビリジニルチオ、2-ビリミジニルチオ、(4、6-ジメチル-2-ビリミジニル)チオ、(2-ビリジニルメチル)チオ、(3-ビリジニルメチル)チオまたは4-(ビリジニルメチル)チオである)で示されるか、または治療学的に許容され得るその酸付加塩である。

【0013】化合物のその他の最も好ましい群は、式1(式中、Xは、(2-メチルフェノキシ)アセチル、(2、4-ジメチルフェノキシ)アセチル、(2、6-ジメチルフェノキシ)アセチルまたは2、4、6-ジメチルフェノキシ)アセチルであり；Bは存在せず；R¹は水素であり；R²及びYは直前に定義した通りである)で示されるかまたは治療学的に許容され得るその酸付加塩である。式1(式中、Bは2価の基-NHCHR¹C(O)-である)の化合物に関して、R¹を担持する不斉炭素原子は、(S)配置を有することが好ましい。本発明の範囲内には、式1の化合物または治療学的に許容され得るその塩と薬学的に許容され得る担体とを含む、ヒトのHIV感染症の治療のための薬学的組成物が含まれる。本発明の範囲は、有効量の式1の化合物または治療学的に許容され得るその塩とをヒトに投与することを含む、ヒトのHIV感染症を治療する方法をも包含する。その範囲にはまた、ヒトの細胞を、抗HIV有効量の式1の化合物または治療学的に許容され得るその塩により処理することを含む、ヒトの細胞をHIV病原体から保護する方法が包含される。式1の化合物の製造方法を以下に説明する。一般的に、アミノ酸及び保護基を表示するために本明細書中で使用される略語は、生化学命名IUPAC-IUB委員会の勧告に準拠したものである。「European Journal of Biochemistry」138、9(1984)参照。例えば、Val、Ile、Thr、Asn及びLeuは、それぞれL-バリン、L-イソロイシン、L-スレオニン、L-アスパラギン及びL-ロイシンの残基を示す。

【0014】単独または1の基と組合せて本明細書において用いられる語句「低級アルキル」は、1～6の炭素原子を含む直鎖状のアルキル基及び3～4の炭素原子を含む分枝鎖状のアルキル基を意味し、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、1-メチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル及び1, 1-ジメチルエチルを包含する。単独または1の基と組合せて本明細書において用いられる語句「低級シクロアルキル」は、3～6の炭素原子を含む飽和環式炭化水素基を意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルを包含する。本明細書において用いられる語句「低級アルコキシ」は、1～6の炭素原子を含む直鎖状のアルコキシ基及び3～4の炭素原子を含む分枝鎖状のアルコキシ基を意味し、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキソキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ及び1, 1-ジメチルエトキシを包含する。後者の基は、tert-ブチルオキシとして通常知られている。本明細書中において用いられる語句「ハロゲン」は、臭素、塩素、フッ素、ヨウ素から選択されるハロゲン基である。アミノ酸に関する語句「残基」は、カルボキシ基のヒドロキシル及び α -アミノ基の1の水素を除去することによって、対応する α -アミノ酸から得られる基を意味する。語句「tert-ブチルグリシル」は、2(S)-アミノ-3, 3-ジメチルブタン酸のアミノ酸残基を示し、語句「N'-メチルアスパラギニル」は、2(S)-アミノ-4-メチルアミノ-4-オキソブタン酸のアミノ酸残基を示す。

【0015】本明細書中において用いられる語句「Hetero」は、窒素、酸素及びイオウから選択される1～2のヘテロ原子を含む5または6員の飽和または不飽和複素環から水素が除去されて得られる1価の基である。任意に、この複素環は、1または2の置換基；例えば、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、アミノまたは低級アルキルアミノを担持していてもよい。適当な複素環及び任意に置換された複素環の例は、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チアゾリジン、ピロール、1H-イミダゾール、1-メチル-1H-イミダゾール、イソキサゾール、チアゾール、2-メチルチアゾール、2-アミノチアゾール、ピペリジン、1, 4-ジオキサン、4-モルホリン、ピリジン、2-メチルピリジン、ピリミジン、4-メチルピリミジン及び2, 4-ジメチルピリミジンを包含する。本明細書中において用いられる語句「薬学的に許容され得る担体」は、活性成分に有害な作用を与えず、活性成分のための無毒で一般的に不活性の賦形剤を意味する。

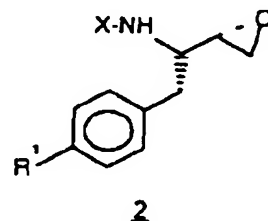
【0016】本明細書中において用いられる語句「有効量」は、生体内においてHIVに対して十分に有効である本発明の化合物の予め定められた量を意味する。一般的に、式1の化合物は、反応体にとって適していることが知られている反応条件を使用して、知られた方法によ

り製造される。方法の記載は、「Annual Reports In Organic Synthesis-1990」K. ターンバルらによる編集、アカデミックプレスインコーポレイテッド、米国カリフォルニア州サンディエゴ、1990（及び上記の「annual reports」）、「Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry」B. S. ファーニスらによる編集、ロングマングループリミテッド、英国エセックス、1986及び「The peptides: Analysis, Synthesis, Biology」E. グラスらによる編集、アカデミックプレス、米国ニューヨーク州ニューヨーク、1979～1987、1～9巻のような標準的教科書に見られる。特に説明すると、式1の化合物は、下記工程：

(a) 式2

【0017】

【化7】

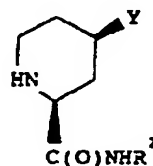


2

(式中、X及びR¹ は、上記定義の通りである)のエポキシドと、式3

【0018】

【化8】



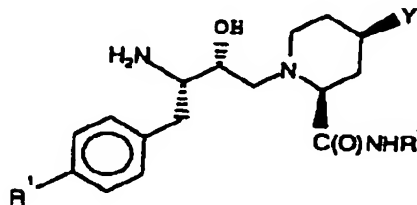
3

(式中、R² 及びYは、上記定義の通りである)のピペリジンカルボキサミドとを反応させて、式1 (式中、X、R¹、R² 及びYは、上記定義の通りであり、Bは存在しない)の対応する化合物を得るか；または

(b) 式4

【0019】

【化9】



4

【0020】(式中、R¹、R² 及びYは、上記定義の通りである)の化合物と、カルボン酸X-OH (式中、Xは、上記定義のR³ C(O)またはR³^A OCH₂ C(O)である)の反応性誘導体とを反応させて、式1

21

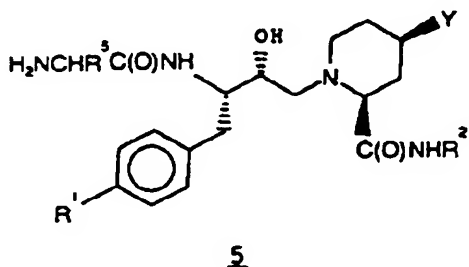
(式中、Xは上記定義の $R^3 C(O)$ または $R^{3A}OCH_2 C(O)$ であり、 R^1 、 R^2 及びYは上記定義の通りであり、Bは存在しない)の対応する化合物を得るか；または

(c) 式4 (式中、 R^1 、 R^2 及びYは、上記定義の通りである)の化合物と、式 $X-NHCHR^5 COOH$ (式中、X及び R^5 は、上記定義の通りである)の α -アミノ酸とを、カップリング剤の存在下でカップリングして、式1 (式中、X、 R^1 、 R^2 及びYは、上記定義の通りであり、Bは、2価の基 $-NHCHR^5 C(O)-$ である (式中、 R^5 は上記定義の通りである))の対応する化合物を得るか；または

(d) 式5

【0021】

【化10】



5

【0022】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 及びYは、上記定義の通りである)の化合物と、カルボン酸 $X-OH$ (式中、Xは、上記定義の $R^3 C(O)$ または $R^{3A}OCH_2 C(O)$ である)の反応性誘導体とを反応させて、式1 (Xは、 $R^3 C(O)$ 、 $R^{3A}OCH_2 C(O)$ または $R^{3A}OCH_2 C(O)$ であり、 R^1 、 R^2 及びYは、上記定義の通りであり、Bは2価の基 $-NHCHR^5 C(O)-$ である (式中、 R^5 は上記定義の通りである))を得て；次いで、

(e) 所望により、上記のセクション (a)、(b)、(c)または(d)において得られた式1の化合物を、対応する治療学的に許容され得る酸付加塩に変換することにより製造されることができる。式1 (式中Xは、通常使用されるN-保護基、例えば、Boc、Z、Fmocまたはp-メトキシベンジルオキシカルボニルである)の化合物の種は、工程(a)及び(c)により最も容易に及び好都合に得られる。この種は容易に入手しやすいので、個々の工程(b)及び(d)を経て式1 (式中Xは、通常使用されるN-保護基以外である)の個々の化合物を製造する好適な経路のための中間体として有用である。従って、中間体として、この種の式1の化合物は、脱保護され(即ち保護基が除去される)、次いで得られたN末端遊離アミンは、式1 (式中Xは、通常使用されるN-保護基、例えば、2-ピリジニルメトキシカルボニルまたは2-キノリニルカルボニル以外である)の化合物の最終的な製造のための、Bが存在しないかまたは存在するかによって工程(b)及び(d)に従って、それぞれ

22

式4または式5の化合物として使用される。

【0023】より明瞭に言うと、上記工程(a)に従って、式1 (式中、Bは存在しない)の化合物は、エポキシド2をピペリジンカルボキサミド3に添加することを含むN-アルキル化反応により製造されることができる。この反応は、20~110℃の温度において、上記の2つの反応物質を、不活性溶媒、例えばエタノール、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミド中に接触状態で入れることによって好都合に実施されることができる。反応時間は、温度及び反応物質の特性に左右されるが、一般的な範囲は2~24時間である。工程

(b)により、式1 (式中、Bは存在しない)の化合物は、式4の対応する化合物と、カルボン酸 $X-OH$ の反応性誘導体とを反応させることによってそれぞれ得られる。適当な反応性誘導体は、適当なアシル基 $X-CO$ を提供することができるアシル化剤であり、対応する酸ハロゲン化物、好適には塩化物または臭化物、活性エステル、無水物または混合された無水物を包含する。この反応は、反応物質の適当な比率を選ぶことにより、または意図する反応基と競合するいずれか他の反応物質のために、所望により知られた保護基を臨時に与えることにより、反応物質へ所望の選択性を与える手段を含む反応を実施するための知られた方法及び条件に従って行われる。一般的には、この反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはメチレンジクロライド中で、0~50℃の温度において15分~24時間の範囲の反応時間行われる。

【0024】工程(c)によれば、式1 (式中Bは、2価の基 $-NHCHR^5 C(O)-$ である (式中、 R^5 は、上記定義の通りである))の化合物は、カップリング剤の存在下で、式4の化合物と式 $X-NHCHR^5 COOH$ の α -アミノ酸とをカップリングすることによって得ることができる。カップリング剤を使用して、1の反応物質の遊離カルボキシルとその他の反応物質の遊離アミノ基との脱水カップリングを促進することはよく知られている；例えば、上記の「The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology」第1~8巻参照。適当なカップリング剤の例としては、1, 1'-カルボニル-ジイミダゾールまたはN, N'-ジクロロヘキシル-カルボジイミドがある。その他の例としては、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下での1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN-エチル-N'-[(3-ジメチル-アミノ)プロピル]カルボジイミドがある。非常に実用的で有用なカップリング剤は、それ単独または1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で使用される商業的に入手可能な(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートである。その他の非常に実用的で有用なカップリング剤は、商業的に入手可能な2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N,

N' N' -テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートである。

【0025】カップリング反応は、メチレンジクロライド、アセトニトリルまたはジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中で行われる。ジイソプロピルエチルアミンまたはN-メチルモルホリンのような過剰の有機アミンを添加して、反応混合物を約pH8に維持する。反応温度は、通常-20~約30℃の範囲であり、反応時間は15分間から8時間である。工程(d)を参照すると、この工程は、出発物質として式4の化合物の代りに式5の化合物を使用することのみを除けば、工程(b)について上記した方法と同じ方法により行われる。工程

(a)において出発物質として使用される式2のエポキシドは、知られたものであるか、または知られた方法により製造されることができる。特に詳しく言うと、式2のエポキシドは、1989年12月20日発行のB. K. ハンダラによる欧州特許出願第346, 847号に記載されたものであるか、または上記特許出願中に記載された方法によって製造することができる。

【0026】これらの工程におけるその他の出発物質、即ち、式3のピロリジンカルボキサミド及び式4及び5の化合物は、新規であり、従って、本発明の対象である。式4及び5の化合物の製造のための好適な方法は、既に上記に説明した。新規な中間体の第3の種、式3のピベリジンカルボキサミドは、その多くが知られているかまたは知られた4-置換ピベリジンの製造に使用される類似方法により製造されることができる適当な4-置換ピベリジンを選択することによって、及びその選択されたピベリジンを、ピベリジンの2位にカルボキサミド官能基を導入するための知られた方法に付することによって製造されることができる。後者の置換を実施するための遊離な方法を下記の実施例において説明する。本発明の式1の化合物は、治療学的に許容され得る酸付加塩の形態で得ることができる。このような塩の例としては、有機酸、例えば、酢酸、乳酸、コハク酸、安息香酸、サリチル酸、メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸、並びに、ポリマー酸、例えば、タンニン酸またはカルボキシメチルセルロース、及び無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸、硫酸またはリン酸との塩がある。所望により、R. A. ボイツナスらによる「Helv. Chim. Acta」、43, 1849 (1960)により記載された方法により、適当なイオン交換樹脂によって処理することにより、特定の酸付加塩をその他の酸付加塩、例えば無毒性の薬学的に許容され得る塩に転化する。一般的には、式1のペプチドの治療学的に許容され得る塩は、ペプチド自体と生物学的に十分均等である。

【0027】生物学的観点

式1の化合物またはその治療学的に許容され得る塩のHIVプロテアーゼ阻害特性及びHIV病原体に対する細

胞保護効果は、生化学的、微生物学的及び生物学的的方法により立証されることができる。式1の化合物またはその治療学的に許容され得る塩のHIVプロテアーゼ阻害特性を立証するための特に有効な方法は、「組換え型HIVプロテアーゼHPLCアッセイ」である。この方法は、HIVポリタンパク質の知られたHIVプロテアーゼ分割部位を含むアミノ酸配列を有するデカペプチド(基質)のHIVプロテアーゼにより試験化合物が酵素分割を阻害する能力に基づく; H. G. クラウスリッヒら、「Proc. Nat. Acad. Sci. USA」86, 807 (1989)参照。このアッセイについての詳細と式1の例示化合物により得られた結果を下記の例において開示する。式1の化合物及びその治療学的に許容され得る塩がHIV感染から細胞を保護する能力は、ヒトT4セルラインのHIVの細胞病原性に対する試験化合物の阻害効果を評価する微生物学的方法により立証されることができる。このような方法の典型例は、S. ハラダ及びN. ヤマモトによる「Jpn. J. Cancer Res. (Gann)」, 76, 543 (1985)及びS. ハラダらによる「Science」, 229, 563 (1985)に記載されている。後者の方法に基づくアッセイを、下記の例において開示する。

【0028】本発明の化合物またはその治療学的に許容され得る塩をヒトのHIV感染症を撃退するために使用した場合、このペプチドは1またはそれ以上の薬学的に許容され得る担体を含む賦形剤として、経口的、局所的または非経口的に投与されることができ、その割合はその化合物の溶解性、化学的性質、選ばれた投与経路及び標準生物学的慣行により決定される。経口投与のためには、前記化合物またはその治療学的に許容され得る塩は、薬学的に許容され得る担体中に、それぞれ約5~150mgの範囲の予め定められた量の活性成分を含むカプセルまたは錠剤のような単位投与形態物に処方されることができる。局所投与のためには、前記化合物は、活性剤を0.01~2%、好ましくは0.05~1%含む薬学的に許容され得る賦形剤に処方されることができる。これらの処方物は、クリーム、ローション、舌下錠または好ましくは経皮性パッチもしくは頬パッチの形態とすることができる。非経口投与のためには、式1の化合物は薬学的に許容され得る賦形剤または担体との組成物として、静脈内、皮下または筋肉注射することにより投与される。注射による投与のためには、前記化合物を、溶液を等張性にするために十分量の薬学的に許容され得る塩またはグルコースの他に緩衝剤または保存剤のようなその他の溶質をも含むことができる滅菌水性賦形剤中の溶液中使用することが望ましい。上記の処方物のための適当な賦形剤または担体は、標準の薬学教科書、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第18版、マックパブリッシングカンパニー、米国ペンシルバニア州イーストン、1990中に記載されている。

【0029】化合物の投与量は、投与形態物及び選ばれた特定の活性剤によって変化する。さらに、それは、治療下にある特定の宿主によって変化する。一般的には、治療は、ペプチドの最適投与量よりも実質的に少ない少投与量により開始される。その後、投与量は、その環境下において最適効果が得られるまで少しずつ増量することによって増加される。一般的に、本化合物は、有害なまたは心身に有害ないかなる副作用も起こさずに、抗ウィルス性の効果を一般的に得る濃度基準において投与されることが最も望ましい。経口投与のために、本化合物またはその治療学的に許容され得る塩は、1日当たり体重1kgについて0.5～15mgの範囲、好ましくは体重1kgについて0.5～5mgの範囲で投与される。全身性投与に関連して、式1の化合物は、上記の変量もあるが、体重1kg当たり1μg～100μgの投与量で投与される。上記に記載した処方物は、HIV感染症の治療のための有効で比較的安全な医薬であるが、これらの処方物とその他の抗ウィルス性医薬または剤との可能な協働投与は排除されない。このようなその他の抗ウィルス性の医薬または剤は、可溶性CD4、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ホスホノホルメート三ナトリウム、リババリン、アシクロビルまたは抗ウィルス性インターフェロン（例えば、α-インターフェロンまたはインターロイキン-2）を包含する。

【0030】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明する。溶液の百分率または比率は、特に断らない限り、容量対容量の関係を示す。温度は、摂氏で示される。プロトン核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、ブルカー200MHz スペクトロメーター上に記録した；化学的偏移（δ）は、ppm で報告される。実施例中において使用された略語は、Boc：tert-ブチルオキシカルボニル；BOP：（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート；Bu^t：tert-ブチル；Bzl：ベンジル；DIEA：ジイソプロピルエチルアミン；DMF：ジメチルホルムアミド；HEPES：N-2-ヒドロキシエチル-ピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸；Et₂O：ジエチルエーテル；EtOAc：酢酸エチル；EtOH：エタノール；HPLC：高性能液体クロマトグラフィー；MeOH：メタノール；Ph：フェニル；THF：テトラヒドロフラン；Z：ベンジルオキシカルボニルを包含する。

【0031】実施例1

1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(フェニルチオ)ピペリジンの製造
THF（30ml）中1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-ピペリジノール（3.0g、14.9mmol）の溶液を0℃に冷却した。トリエチルアミン（3.2ml、1.5当量）をこの溶液に添加し、次いで塩化メチルスルホニル（1.26ml、1.1当量）を徐々に添加した。この反応混合

物を0℃において2時間攪拌した。Et₂O（30ml）及びH₂O（20ml）を添加し、得られた混合物を0℃においてさらに30分間攪拌した。この混合物をEt₂O（200ml）により希釈した。有機層を、H₂O、10%水性クエン酸、NaHCO₃の飽和水溶液（2X）及び食塩水により連続的に洗浄した。有機層を乾燥し（MgSO₄）、減圧濃縮して、1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-ピペリジノールメチルスルホネートエステル（4.0g、96%）を黄色味を帯びた固形物として得た。¹NMR（CDCl₃）δ4.90（m、1H）、3.72（ddd、J=4.3、6.5、13.5Hz、2H）、3.32（ddd、J=4.3、8.1、13.5Hz、2H）、3.05（s、3H）、1.47（s、9H）。

【0032】上記のメチルスルホネートをさらに精製することなく使用して、標記の化合物を下記のようにして製造した：チオフェノール（1.84ml、17.9mmol）を、DMF（8ml）中のNaF（334mg、14.3mmol）の懸濁液に、0℃においてゆっくりと添加した。DMF（6ml）中の上記メチルスルホネート（2.0g、7.17mmol）の溶液を添加し、得られた混合物を室温において（20～22℃）18時間攪拌した。この混合物をEt₂Oにより希釈し、有機層を1Mの水性NaOH（3X）及び食塩水により連続的に洗浄した。有機層を乾燥し（MgSO₄）、減圧下で濃縮乾固した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、溶離液：EtOAc-ヘキサン、1：9及び後に1：6）により精製して、標記化合物を油状物として得た（1.82g、86%）が、放置すると固化した。¹H NMR（CDCl₃）δ7.48-7.2（2m、2H+3H）、3.97（m、2H）、3.22（m、1H）、2.80（ddd、J=3.8、10.5、13.5Hz、2H）、1.47（s、9H）。FABマスマスペクトル、m/z：294（M+H）⁺。

【0033】実施例2

d、1-ス-tert-ブチル-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(フェニルチオ)ピペリジン-2-カルボキサミドの製造

Et₂O（60ml）中の実施例1の標記化合物（3.57g、12.2mmol）の溶液を、-78℃に冷却した。N、N'-N'-テトラメチレンジアミン（4.6ml、2.5当量）を、上記の冷却した溶液に添加し、次いでクロロヘキサン（12.0ml、1.3当量）中の1.3Msec-ブチルリチウムを徐々に添加した。この混合物を-78℃において3.5時間攪拌した。その後、tert-ブチルイソシアネート（2.1ml、1.5当量）を素速く添加し、得られた反応混合物を-78℃において40分間攪拌した。この反応混合物を10%水性クエン酸により急冷し、次いで、室温まで加温させた。有機層を分離し、水性をウィルスをEt₂Oにより抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃の飽和水溶液及び食塩水により洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、減圧下で蒸発させた。残存物をフラッシュクロマトグラフィー

(SiO₂, 溶離液: ヘキサン-EtOAc, 6:1 及びその後 4:1) により精製し、標記化合物を無色の油状物として得たが (4.34g, 90%), それは放置することにより固化した。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.42 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 5.85 (広幅 s, 1H), 4.43 (dd, J=4.0, 7.0Hz, 1H), 3.92 (ddd, J=3.5, 5.0, 13.5Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.32 (ddd, J=4.0, 11.5, 13.5Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (s, 9H)。FAB マススペクトル, m/z: 393 (M+H)⁺。

【0034】実施例3

d, 1-シス-N-tert-ブチル-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(2-ビベリジン-2-カルボキサミド)の製造

DMF (20ml) 中の, 1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-ビベリジン-2-カルボキサミド (5.2g, 25.9mmol), tert-ブチルジメチルシリルクロリド (4.07g, 1.05当量) 及びイミダゾール (2.7g, 1.5当量) の溶液を 16 時間攪拌した。Et₃OAc により希釈した後、この溶液を H₂O (2X), 10% 水性クエン酸、NaHCO₃ の飽和水溶液及び食塩水により連続的に洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄), 濃縮乾固した。残存物を WATERS (登録商標) LC-500 分取クロマトグラフィー装置 [2SiO₂, カラム: ヘキサン-EtOAc (19:1), ミリポアコーポレイション, 米国マサチューセッツ州ミルフォード] を使用する HPLC により精製し、1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ) ビベリジン (7.54g, 92%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.87 (m, 1H), 3.61 (dd, J=3.5, 7.5, 13.0Hz, 2H), 3.24 (ddd, J=3.7, 8.0, 13.0Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。その後、1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(フェニルチオ) ビベリジンの代りに、上記の 1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ) ビベリジンを使用すること以外は、実施例2の手順に従って、d, 1-シス-N-tert-ブチル-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ) ビベリジン-2-カルボキサミドが得られた。¹H NMR (CDCl₃) δ 5.70 (s, 1H), 4.47 (dd, J=2.7, 8.0Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.22 (ddd, J=5.4, 10.5, 13.5Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.1 及び 0.08 (2s, 6H)。

【0035】THF (10ml) 中の上記化合物 (700mg, 1.69mmol) の溶液へ、THF (2.15ml, 1.25当量) 中の 1M フッ化テトラブチルアンモニウムの溶液を添加した。この反応混合物を室温において 30 分間攪拌し、次いで Et₃OAc により希釈した。得られた混合物を、H₂O (2

X) 及び食塩水 (1X) により洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄), 減圧下で濃縮乾固した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 溶離液: ヘキサン-EtOAc, 1:1) により精製し、カルボキサミド, d, 1-シス-N-tert-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシビベリジン-2-カルボキサミド (386mg, 76%) を白色固形物として得た。FAB マススペクトル, m/z: 301 (M+H)⁺。ジエチルアゾジカルボキシレート (173μl, 1.5当量)

を、ベンゼン-THF (5:1, 13ml) 中の上記のカルボキサミド (220mg, 0.73mmol), 4-ニトロ安息香酸 (244mg, 2.0当量) 及びトリフェニルホスフィン (288mg, 1.5当量) の冷溶液 (0℃) に添加した。反応混合物を 0℃において 30 分間、その後室温において 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 溶離液: ヘキサン-EtOAc, 4:1) により精製し、約 25~30% の汚染物 (排出生成物) を含む d, 1-trans-N-tert-ブチル-1-(ブチルオキシカルボニル)-4-(4-ニトロベンゾイルオキシ)-2-カルボキサミド (280mg) を得た。全生成物をさらに精製することなく次の工程において使用した。

【0036】MeOH (9ml) 中の後者の生成物 (404mg, 0.9mmol) 及び K₂CO₃ (28mg, 0.2当量) の混合物を室温において 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残存物を CHCl₃ に溶解し、得られた溶液を H₂O により洗浄し、乾燥し (MgSO₄), 減圧下で濃縮乾固した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 溶離液: ヘキサン-EtOAc, 1:1 及びその後 1:2) により精製して、d, 1-trans-tert-ブチル-1-(N-tert-ブチルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシビベリジン-2-カルボキサミド (194mg, 71%) を得た。ベンゼン-THF (5:1, 12ml) 中の後者の化合物 (145mg, 0.48mmol), 2-ヒドロキシビベリジン (68mg, 1.5当量) 及びトリフェニルホスフィン (187mg, 1.5当量) の溶液を 0℃に冷却した。ジエチルアゾジカルボキシレート (114μl, 1.5当量) をこの溶液に添加した。この混合物を 0℃において 1.5 時間、その後室温において 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 溶離液: ヘキサン-EtOAc, 2:1) により精製し、本実施例の標記化合物を得た (70mg, 38%)。¹NMR (CDCl₃) δ 8.12, 7.43, 6.85 及び 6.62 (4m, 4H), 5.72 (s, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (s, 9H)。

【0037】実施例4

d, 1-シス-N-tert-ブチル-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(フェニルスルホニル) ビベ

リジン-2-カルボキサミドの製造

CH₂Cl₂ (20 ml) 中の実施例2の標記化合物 (1.68 g、4.28 mmol) 及び3-クロロベルオキシ安息香酸 (2.2 g、12.83 mmol) の混合物を室温において18時間攪拌した。得られた反応混合物を、亜硫酸ナトリウムの10%水性溶液により急冷し、次いでEtOAcにより希釈した。有機層を分離し、NaHCO₃の飽和水性溶液、H₂O及び食塩水により連続的に洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。固形の残存物をヘキサン-EtOAc (18 ml/12 ml) により摩砕し、次いで濾紙上で集めて、標記化合物を白色固形物として得た (1.57 g、86%)。¹NMR (CDCl₃) δ 7.90 (m, 2H)、7.75-7.55 (m, 3H)、5.95 (s, 1H)、4.07 (dd, J=8.0, 9.5 Hz, 1H)、3.88 (dt, J=5.4, 13.5 Hz, 1H)、3.32-3.05 (m, 2H)、1.45 (s, 9H)、1.35 (s, 9H)。FABマスペクトル、m/z: 425 (M+H)⁺。1モル当量のための3-クロロベルオキシ安息香酸を使用すること以外は、本実施例の手順に従って、d、1-シス-N-tert-ブチル-1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(フェニルスルフィ

【0038】実施例5

N-tert-ブチル-1-[3(S)-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-4(R)-(フェニルチオ)ビベリジン-2(S)-カルボキサミド (式1; X=Boc、Bは存在しない、R¹=H、R²=C(CH₃)₂、及びY=PhS) の製造

(a) d、1-シス-N-tert-ブチル-4-(フェニルチオ)ビベリジン-2-カルボキサミド、式3 (式中、R²はC(CH₃)₂、及びYはPhSである) のビベリジンカルボキサミドを下記のようにして製造した: 6N HCl/ジオキサン中の、ビベリジンカルボキサミドの対応するBoc保護された誘導体 (3.04 g、7.76 mmol)、即ち実施例2の標記化合物を室温において20分間攪拌し、次いで減圧下において濃縮乾固して、式3 (式中、R²はC(CH₃)₂、でYはPhSである) の所望のビベリジンカルボキサミドを得た。

(b) 本実施例の標記化合物を下記のようにして製造した: EtOAc (50 ml) 中の後者のビベリジンカルボキサ

*ミド及び2N水性NaOH (20 ml) の混合物を室温において15分間攪拌した。有機層を分離し、最小量のH₂O及び食塩水により洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧下で蒸発乾固した。得られた油状物を高真空下で約45分間乾燥させた。この油状物を式2のエボキシド、3(S)-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-1、2(R)-エボキシ-4-フェニルブタン (2.45 g、9.36 mmol) (上記B. K. ハンダラ参照) 及び無水EtOH (40 ml) と混合した。この混合物を還流下で18時間加熱した。追加量のエボキシド (600 mg) を添加した後、この混合物を還流下で4時間加熱した。この混合物を減圧下で濃縮乾固した。粗生成物を、WATERS (登録商標) LC-500分取クロマトグラフィー装置 [2SiO₂カラム: ヘキサン-EtOAc (6:4)、ミリポアコーポレイション、米国マサチューセッツ州ミルフォード] を使用するHPLCにより精製し、標記化合物を白色の泡状物として得た [1.46 g、所望の (より極性の) 異性体に対して34%]。FABマスペクトル、m/z: 556 (M+H)⁺。

【0039】実施例5の手順に従って、式1 (式中、Bは存在せず、X、R¹、R²及びYは上記定義の通りである) のその他の化合物を製造することができる。例えば、3(S)-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-1、2(R)-エボキシ-4-フェニルブタンの代りに等量の3(S)-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-1、2(R)-エボキシ-4-(4-フルオロフェニル)ブタンを使用することによって、N-tert-ブチル-1-[3(S)-{(ベンジルオキシカルボニル)アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-(4-フルオロフェニル)ブチル]-4(R)-(フェニルチオ)ビベリジン-2(S)-カルボキサミド [FABマスペクトル、m/z: 608 (M+H)⁺] が得られる。このような化合物のその他の例を表1に示す。これらの例のそれぞれにおいて、実施例5に記載の式2のエボキシドの代りに、表中に示される式2の等量のエボキシドを、また実施例5に記載の式3のビベリジンカルボキサミドの代りに表中に示される式3の等量のビベリジンカルボキサミドを使用する。

【0040】

【表1】

表1

番号	式2の エボキシド	式3のビベリジン カルボキサミド	生成物: N-tert-ブチル-1- {3(S)-{(X)-アミノ}- 2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル- ブチル}-Y-ビベリジン-2(S)- カルボキサミド		
	X	R ¹	R ²	Y	X//Y
1	Z	H	Bu ^t	Ph	ベンジルオキシカルボニル//4- (R)-フェニル(558)*
2	Z	H	Bu ^t	Bzl	ベンジルオキシカルボニル//4-

31					32
					(R) - ベンジル (572)
3	Z	H	Bu ^t	SO ₂ Ph	ベンジロキシカルボニル//4 - (R) - (フェニルスルホニル) (662)
4	Z	H	Bu ^t	SPh	ベンジロキシカルボニル//4 - (R) - (フェニルチオ) (590)
5	Z	H	Bu ^t	OPh	ベンジロキシカルボニル//4 - (R) - フェノキシ (574)
6	Z	H	Bu ^t	O- (2- ピリジニル)	ベンジロキシカルボニル//4 - (R) - (2-ピリジニルオキシ) (575)
7	Z	H	Bu ^t	シクロヘ キシル	ベンジロキシカルボニル//4 - (R) - シクロヘキシル (564)
8	Z	H	Bu ^t	S- (2- ピリジニル)	ベンジロキシカルボニル//4 - (R) - (2-ピリジニルチオ) (591)
9	Z	H	Bu ^t	S- (4- ピリジニル)	ベンジロキシカルボニル//4 - (R) - (4-ピリジニルチオ) (591)
10	Z	H	Bu ^t	S- (2- ピリミジニル)	ベンジロキシカルボニル//4 - (R) - (2-ピリミジニルチオ) (592)
11	Z	H	Bu ^t	S- (4,6- ジメチル-2- ピリミジニル)	ベンジロキシカルボニル//4 - (R) - (4,6-ジメチル-2- ピリミジニルチオ) (620)
12	Z	H	Bu ^t	SCH ₂ Ph	ベンジロキシカルボニル//4 - (R) - ベンジルチオ (604)
13	Z	H	Bu ^t	S- (4- ピリジニル- メチル)	ベンジロキシカルボニル//4 - (R) - { (4-ピリジニルメチル) - チオ } (605)
14	Z	H	Bu ^t	S- (3- ピリジニル- メチル)	ベンジロキシカルボニル//4 - (R) - { (3-ピリジニルメチル) - チオ } (605)
15	Boc	H	Bu ^t	O- (2- ピリジニル- メチル)	tert-ブチロキシカルボニル//4 - (R) - (2-ピリジニルメトキシ) (555)
16	Boc	H	Bu ^t	S- (2- ピリジニル- メチル)	tert-ブチロキシカルボニル//4 - (R) - { (2-ピリジニルメチル) - チオ } (571)
17	Boc	H	Bu ^t	O- (2- ピリミジニル メチル)	tert-ブチロキシカルボニル//4 - (R) - (2-ピリミジニルオキシ) (542)
18	Boc	H	Bu ^t	O- (4,6- ジメチル-2- ピリミジニル)	tert-ブチロキシカルボニル//4 - (R) - { (4,6-ジメチル-2- ピリミジニル) オキシ } (570)
19	Boc	H	Bu ^t	O- (4-メチル- 2-ピリミジニル)	tert-ブチロキシカルボニル//4 - (R) - { (4-メチル-2- ピリミジニル) オキシ } (556)
20	Boc	H	Bu ^t	O- (2,6- ジメチル-4-	tert-ブチロキシカルボニル//4 - (R) - { (2,6-ジメチル-4-

21	Boc H	Bu ^t	ビリミジニル) S-(2,6-ジメチル-4- ビリミジニル)	ビリミジニル) オキシ) (570) tert-ブチルオキシカルボニル//4- (R)-{(2,6-ジメチル-4- ビリミジニル)-チオ} (586)
22	Boc H	Bu ^t	S-(4-メチル-2- ビリミジニル)	tert-ブチルオキシカルボニル//4- (R)-{(4-メチル-2- ビリミジニル)-チオ} (572)

*それぞれの生成物の名称の後の括弧内の数値は、その生成物のFABマススペクトルから得られた実測(M+H)⁺である。

【0041】実施例6

式1(式中、Bは2価の基-NHCHR¹C(O)-である(式中R¹は上記定義の通りである))の化合物の製造のための2つの方法が本実施例において提供される。第1の例示方法、実施例6Aは、式1(式中、BはAsn以外である)の化合物に適しており、第2の例示方法、実施例6Bは、式1(式中、BはAsnである)の化合物に適している。A:N-tert-ブチル-1-{3(S)-{[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)バ

リル]アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ピペリジン-2(S)-カルボキサミド(式1; X=Boc、B=Val、R¹=H、R²=C(CH₃)₂)、及びY=PhS)の製造
6NHC1/ジオキサン(10ml)中の式1(式中、XはBocであり、Bは存在せず、R¹=H、R²=C(CH₃)₂)、及びY=PhS)の化合物(1.14g、2.04mmol)、即ち実施例5の標記化合物の溶液を室温において20分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。白色の固形残存物をEt₂Oにより摩砕し、濾紙上で集め、乾燥させて、対応する脱保護されたアミンを塩酸塩として得た(1.06g、98%)。

【0042】後者の化合物(341mg、0.645mmol)をCH₂Cl₂(3.5ml)中に溶解した。DIEA(225μl、1.29mmol)、保護されたアミノ酸Boc-Val-OH(145mg、0.667mmol)及びBOP(342mg、0.774mmol)を、上記の塩溶液に添加した。この反応混合物を室温において3.5時間攪拌しながら、周期的に検査して必要に応じてDIEAを添加することによりpHを8に維持した。その後、この反応混合物をEtOAcにより希釈し、NaHCO₃の飽和水溶液(2X)、H₂O及び食塩水により連続的に洗浄した。この有機層を乾燥し(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、溶離液:ヘキサ-
ン-EtOAc、1:1)により精製し、本実施例のセクションAの標記化合物を白色固形物として得た(338mg、80%)。FABマススペクトル、m/z:655.3(M+H)⁺。
B:N-tert-ブチル-1-{3(S)-{[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)アスパラギニル]アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4

4(R)-(フェニルチオ)ピペリジン-2(S)-カルボキサミド(式1; X=Boc、B=Asn、R¹=H、R²=C(CH₃)₂)、及びY=PhS)の製造

【0043】1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.97g、14.57mmol)を、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(CH₂Cl₂中2.4mmol/ml、6.7ml、16.08mmol)及びTHF(45ml)の冷却された(0℃)溶液へ添加した。この混合物を15分間攪拌した。保護されたアミノ酸Boc-Asn-OH(3.38g、14.57mmol)及びDMF(40ml)中の実施例5の標記化合物の対応する脱保護されたアミン(3.30g、7.24mmol)の溶液を、この混合物へ添加した。(注意:この脱保護されたアミンは、実施例6Aの第1パラグラフに記載の方法によって、その後、その塩酸塩をその遊離塩基に変換することによって得られた。)この混合物を室温までゆっくりと加温し、次いで18時間攪拌した。その後、この混合物をEtOAc及びH₂Oにより希釈した。有機層を分離し、NaHCO₃の飽和水溶液、H₂O及び食塩水により洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で濃縮乾固した。固形の残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、溶離液:CHCl₃、-MeOH、97.5:2.5)により精製して、本実施例のセクションBの標記化合物を白色の固形物として得た(3.56g、73%)。FABマススペクトル、m/z:670(M+H)⁺。

【0044】実施例6の手順に従って、式1(式中、Bは2価の基-NHCHR¹C(O)-であり(式中、R¹は上記定義の通りである)、R¹、R²、X及びYは上記定義の通りである)のその他の化合物を製造することができる。例えば、本実施例のセクションAに関して、実施例5の標記化合物の代りに、実施例5に記載された等量のN-tert-ブチル-1-{3(S)-{(ベンジルオキシカルボニル)アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-(4-フルオロフェニル)ブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ピペリジン-2(S)-カルボキサミドを使用することによって、N-tert-ブチル-1-{3(S)-{[N-(ベンジルオキシカルボニル)バリル]アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-(4-フルオロフェニル)ブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ピペリジン-2(S)-カルボキサミド(マススペクトル、m/z:707(M+H)⁺)が得られる。これらの化合物のその他の例を表IIに示す。これらの実施例の各々において、実施例6に記載された式1

(式中、Bは存在しない)の化合物の代りに、当量の表中に示される式1(式中、Bは存在しない)の出発物質を使用し(異なる場合);また、実施例6に記載の保護されたアミノ酸の代りに、表I Iに記載された当量の式PG-AA-OH(式中、PGは α -アミノ酸保護基で*

*あり、AAは式 $\text{NHCHR}^1\text{C}(\text{O})$ (式中、 R^1 は上記定義の通りである)のアミノ酸残基である)の保護されたアミノ酸を使用する。

[0045]

【表2】

表 I I

番号	実施例6の表I中の式1の出発物質の番号	式PG-AA-OHの保護されたアミノ酸	生成物: N-tert-ブチル-1-{3(S)-{ {N-PG-AA} アミノ }-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル}-Y-ピペリジン-2(S)-カルボキサミド
		PG AA	PG-AA//Y
1	1	Z Val	(ベンジルオキシカルボニル)-バリル//4(R)-(フェニルチオ)(689)*
2	1	Z Asn	(ベンジルオキシカルボニル)-アスバラギニル//4(R)-(フェニルチオ)(704.3)
3	1	Boc Asn	(tert-ブチルオキシカルボニル)アスバラギニル//4(R)-(フェニルチオ)(670)
4	2	Z Val	(ベンジルオキシカルボニル)-バリル//4(R)-フェニル(657)
5	2	Z Ile	(ベンジルオキシカルボニル)-イソロイシル//4(R)-フェニル(671)
6	2	Z Asn	(ベンジルオキシカルボニル)-アスバラギニル//4(R)-フェニル(672)
7	3	Z Val	(ベンジルオキシカルボニル)-バリル//4(R)-ベンジル(671)
8	4	Z Val	(ベンジルオキシカルボニル)-バリル//4(R)-(フェニルスルホニル)(721)
9	4	Z Asn	(ベンジルオキシカルボニル)-アスバラギニル//4(R)-(フェニルスルホニル)(736)
10	5	Z Val	(ベンジルオキシカルボニル)-バリル//4(R)-フェノキシ(673)
11	5	Z Asn	(ベンジルオキシカルボニル)-アスバラギニル//4(R)-フェノキシ(688)

37				38
12	6	Z	Val	(ベンジルオキシカルボニル) - バリル//4(R) - (2 - ビリジニルオキシ) (674)
13	7	Z	Val	(ベンジルオキシカルボニル) - バリル//4(R) - シクロヘキシル (663)
14	8	Z	Val	(ベンジルオキシカルボニル) - バリル//4(R) - (2 - ビリジニルチオ) (690)
15	9	Z	Val	(ベンジルオキシカルボニル) - バリル//4(R) - (4 - ビリジニルチオ) (690)
16	10	Z	Val	(ベンジルオキシカルボニル) - バリル//4(R) - (2 - ビリミジニルチオ) (691)
17	11	Z	Val	(ベンジルオキシカルボニル) - バリル//4(R) - { (4, 6 - ジメチル - 2 - ビリミジニル) - チオ } (719)
18	12	Z	Val	(ベンジルオキシカルボニル) - バリル//4(R) - (ベンジル - チオ) (703)
19	13	Z	Val	(ベンジルオキシカルボニル) - バリル//4(R) - { (4 - ビリジニルメチル) チオ } (704)
20	14	Z	Val	(ベンジルオキシカルボニル) - バリル//4(R) - { (3 - ビリジニルメチル) チオ } (704)
21	16	Z	Val	(ベンジルオキシカルボニル) - バリル//4(R) - { 2 - ビリジニルメチル) チオ } (704)

*各生成物の名称の後の括弧内の数値は、生成物のFABマススペクトルから得られた実測(M+H)⁺である。

【0046】実施例7

N-tert-ブチル-1-{2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-{N-(2-キノリニルカルボニル)バリル}アミノ}-ブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ピペリジン-2(S)-カルボキサミド(式2; X=2-キノリニルカルボニル、B=Val、R¹=H、R²=C(CH₃)₂、及びY=PhS)の製造

6NHC1/ジオキサン(2.0ml)中の実施例6のセクションAの標記化合物(167mg、0.255mmol)の溶液を室温において20分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。白色固形物の残存物を高真空下で20分間乾燥し、対応する脱保護されたアミンを塩酸塩として得た。この塩をCH₂Cl₂(2ml)中に溶解した。DIEA(89

μl、0.510mmol)、2-キノリンカルボン酸(48.6mg、0.280mmol)及びBOP(135mg、0.306mmol)を、前記塩の溶液に添加した。周期的に検査して必要に応じてDIEAを添加することによりこの反応混合物のpHを8に維持しながら、この混合物を室温において3.5時間攪拌した。その後、この反応混合物をEtOAcにより希釈し、NaHCO₃の飽和水溶液(2X)、H₂O(2X)及び食塩水により連続的に洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、減圧下で濃縮乾固した。得られた無色の油状物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、溶離液:ヘキサン-EtOAc、2:3)により精製して標記化合物を白色の固形物として得た(161mg、89%)。FABマススペクトル、m/Z:710(M+H)⁺。実施例7の手順、または出発物質が式1(式中、BはAsnである)の化合物である場合は実施例6のセクションBの手順に従うが、それぞれ、実施例6のセクションAの化合

物または実施例5の標記化合物の代りに、式1（式中、Bは2価の基-NHCHR¹C(O)-であり（式中、R¹は上記定義の通りである）、Xは通常使用されるN-保護された基並びにR¹、R²及びYは上記定義の通りである）の適当な化合物を使用し、また、それぞれ、2-キノリンカルボン酸または脱保護されたアミノ酸Bo*

* c-Asn-OH（実施例6のセクションBの場合）の代りに、式X-OH（式中、Xは上記定義の通りである）の適当なカルボン酸を使用すると、表111に示す式1の下記化合物が得られる。

【0047】

【表3】

表111

番号 生成物：N-tert-ブチル-1- {3(S)- {N- {PG-AA}-アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-Y-ビベリジン-2(S)-カルボキサミド

PG-AA/Y

- | | |
|---|--|
| 1 | (2-キノリニルカルボニル) アスバラギニル/4(R)-フェノキシ(709)* |
| 2 | (2-キノリニルカルボニル) アスバラギニル/4(R)-(フェニルスルホニル)(757) |
| 3 | (2-キノリニルカルボニル) アスバラギニル/4(R)-(フェニルチオ)(725) |
| 4 | (2-ナフタレニルカルボニル) バリル/4(R)-(フェニルチオ)(709) |
| 5 | (2-ナフタレニルカルボニル) アスバラギニル/4(R)-(フェニルチオ)(724) |

* それぞれの生成物の名称の後の括弧内の数値は、生成物のマスペクトルの実測(M+H)⁺である。

【0048】実施例8

N-tert-ブチル-1- {2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)- {N- {(2-ビリジニルメトキシ)カルボニル} イソロイシル} アミノ} ブチル}-4(R)-フェニルビベリジン-2(S)-カルボキサミド(式1; X=2-ビリジニルメトキシカルボニル、B=Ile、R¹=H、R²=C(CH₃)₂、及びY=PhS)の製造

N-tert-ブチル-1- {3(S)-アミノ-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェニルビベリジン-2(S)-カルボキサミド {N-tert-ブチル-1- {3(S)- (ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェニルビベリジン-2(S)-カルボキサミド(表1の化合物1参照) 0.605mg (0.108mmol) の水素添加分解(5% Pd/C、MeOH 1気圧、2時間)により製造される} をDMF (1.6ml) 中に溶解した。N- {(2-ビリジニルメトキシ)カルボニル} イソロイシルのリチウム塩(32mg、0.228mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(32mg、0.237mmol)及びN-エチル-N'- {3-(ジメチルアミノ)プロピル}カルボジイミド(45.4mg、0.237mmol)をこの溶液に添加した。この混合物を室温において18時間撹拌した。その後、この反応混合物をEt₂Oにより希釈し、H₂O、NaHCO₃の飽和水溶液(2X)及び食塩水により洗浄

し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発乾固した。得られた黄色の油状物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、溶離液: CHCl₃、MeOH、97.5:2.5及びその後95:5)により精製して、標記化合物を白色の固形物として得た(58.7mg)。FABマスペクトル、m/z: 672 (M+H)⁺。

【0049】実施例9

N-tert-ブチル-1- {2(R)-ヒドロキシ-3(S)- {N- {N-メチル-N-(2-ビリジニルメチル)アミノ}カルボニル}-バリル}-4-フェニルブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ビベリジン-2(S)-カルボキサミド(式1; X=R³NR⁴C(O)(式中、R³= (2-ビリジニルメチル)及びR⁴=CH₃、B=Val、R¹=H、R²=C(CH₃)₂)、及びY=PhS)の製造

トルエン(9.41ml、17.89mmol)の1.9Mホスゲンの溶液をH-Val-OCH₃·HCl(1.0g、5.96mmol)の懸濁液へ添加した。この反応混合物をドライアイス凝縮装置の下で2時間還流加熱し、室温に冷却し、窒素を1.5時間激しく散布し、次いで濃縮乾固した。トルエン(5ml)を残存物に添加し、得られた溶液を濃縮乾固して、(S)-2-イソシアナート-3-メチルブタン酸メチルエステルを得た。この生成物を高真空下で5分間乾燥し、次いで下記の工程において使用した。¹NMR(CDCI₃) δ 3.95-3.94(d、J=3.82Hz、1H)、3.81(s、3H)、2.35-2.22(m、1H)、1.04-1.02(d、J=6.8Hz、3H)、0.91-0.89(d、J=6.74

Hz, 3H)。

【0050】上記生成物(471mg, 3.00mmol)をトルエン(5ml)中に溶解した。N-メチル-N-(2-ビリジニルメチル)アミン{336mg, 3.00mmol, A. フィッシャーら、「Can. J. Chem.」, 56, 3059 (1978)に記載}をこの溶液に添加した。得られた混合物をN₂下で90℃において16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 溶離液: EtOAc-MeOH, 24:1)により精製し、N-{[N-メチル-N-(2-ビリジニルメチル)-アミノ]カルボニル}バリン}メチルエステル(616mg, 73%)をオレンジ色の油状物として得た。¹NMR(CDCI₃) δ 8.58-8.55(d, 1H), 7.72-7.65(t, 1H), 7.29-7.19(m, 2H), 6.20-6.05(広幅s, 1H), 4.55(s, 2H), 4.45-4.40(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.04(s, 3H), 2.21-2.12(m, 1H), 1.0-0.92(dd, 6H)。1N LiOH(1.72ml; 1.72mmol)の溶液を、ジオキサン(4ml)及びH₂O(1ml)中の前記命名エステル(400mg, 1.43mmol)の激しく攪拌された溶液へ、シリンジポンプを介して3時間かけて室温において添加された。この反応混合物を室温において18時間攪拌し、次いで蒸発乾固した。残存物を微粉碎し、P₂O₅上で高真空下で乾燥し、N-{[N-メチル-N-(2-ビリジニルメチル)アミノ]カルボニル}バリンのリチウム塩を得た(390mg, 100%)。前記リチウム塩を、N-tert-ブチル-1-{3(S)-アミノ-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-(フェニルチオ)ピペリジン-2(S)-カルボキサミド(表Iの化合物1の水素添加分解により製造される)と、実施例8のカップリング操作に従ってカップリングして、本実施例の標記化合物を得た。FABマスペクトル、m/z: 703(M+H)⁺。

【0051】実施例10

N-tert-ブチル-1-{3(S)-{[(2,6-ジメチルフェノキシ)アセチル]アミノ}-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-{(3-ビリジニルメチル)チオ}ピペリジン-2(S)-カルボキサミド(式1; X=(2,6-ジメチルフェノキシ)アセチル、Bは存在しない、R¹=H、R²=C(CH₃)₂)及びYは(3-ビリジニルメチル)チオ)の製造

通常の方法によりBoc保護基を除去することによって、実施例5の表Iの化合物14として記載された生成物の対応するN-Boc誘導体を、その対応する第1アミン、即ち、N-tert-ブチル-1-{3(S)-アミノ-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-{(3-ビリジニルメチル)チオ}ピペリジン-2-カルボキサミドへ転化した。第1アミンをそのトリス塩塩の形態として単離した。後者の化合物(154mg,

0.27mmol)、(2,6-ジメチルフェノキシ)酢酸(55.1mg, 0.31mmol)及びBOP(147mg, 0.33mmol)を無水DMF(4ml)中で混合した。DIEA(185μl, 1.06mmol)をこの混合物へ添加した。この混合物を室温において10分間攪拌した。さらにDIEA(95μl, 0.55mmol)部分を添加し、得られた混合物を同じ温度において18時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc(25ml)により希釈し、NaHCO₃の飽和水溶液、H₂O及び食塩水により連続的に洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濃縮乾固した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 溶離液: 0.1%EtOH/EtOAcから5%EtOH/EtOAcの勾配)により精製し、標記化合物を淡黄色の固形物として得た(107mg, 64%); FABマスペクトル、m/z: 633(M+H)⁺。

【0052】実施例11

組換えHIVプロテアーゼアッセイ:

酵素: HIVプロテアーゼを、下記の手順に従って、E. coli中で表現した[構造物pBRT1prt⁺, W. G. ファーマーら、「Science」, 236, 305(1987)参照]: 特に断らない限り、全ての溶液は水性溶液である。

(i) 発酵

pBRT1prt⁺プラスミドを含むE. coli細胞を使用して、100μg/mlのアンピシリンを含むルリアーベータニブロスからなる接種培養基に接種した。フラスコを17時間激しく動かしながら37℃においてインキュベートした。滅菌M9ブロスを含み100μg/mlのアンピシリンを補給された生成フラスコに、上記の接種培養物を使用して1%(v/v)の濃度で接種した。各生成フラスコ中の全容量は、2Lのエrlenmeyerフラスコ中500mlであった。光学濃度(λ=540nm)0.6に対応する細胞濃度となるまで(希釈なし)、フラスコを激しく動かしながら37℃においてインキュベートした。この時間の範囲は通常3~4時間である。次いでフラスコに5mMイソプロピルチオガラクトシド(IPTG、リサーチオーガニクス、米国オハイオ州クリーブランド)を補給し、細胞濃度が16倍の希釈において光学濃度0.2となるまで、インキュベートを続けた。次いで、フラスコに1mMフェニルメチルスルホンフルオリド(PMSF)を補給し、素速く4℃に冷蔵した。この細菌細胞を4℃における遠心分離により回収した。得られた湿潤ペレットを-70℃において保存した。

【0053】(ii) アッセイ等級の酵素の抽出及び製造 下記のすべての工程は特に断らない限り、4℃において行なわれた。凍結した細胞を緩衝液A{50mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノエタンHCl(トリス-HCl, pH7.4); 0.6mMエチレンジアミン四酢酸(EDTA); 0.375M NaCl, 0.2%NonidetP-40(登録商標)(BDHケミカルズリミテッド、英国ブール); 1mMMSF}と、細胞重量1部に対して緩衝液A9部の割合

で添加した。珪ソウ土（セライト545（登録商標）、ジョンマンビル、ロムボック、米国カリフォルニア州）を、湿潤細胞重量1部に対して2部の割合で添加した。得られたスラリーを8×15秒パルスでウェアリング（登録商標）工業用ブレンダー上で高速度（約20,000rpm）で均質化した。細胞の破片／セライト（登録商標）を遠心分離により収集し、得られたペレットを、湿潤固形物1部に対して緩衝液A4.5部を用いて上記の均質化方法により抽出した。両均質化工程から得られた上清を合わせ、可溶性タンパク質を固形（ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ）を添加することにより沈殿させて、最終濃度75%飽和を得た。この混合物を60分間激しく動かし、沈殿物を遠心分離により回収した。得られたペレットを緩衝液B（50mMトリス-HCl、pH8；30mMNaCl；1mMDL-ジチオトレイトール（DTT）；1mMEDTA；1mMPMSF；10%グリセロール）中に懸濁し、同じ緩衝液に対して18時間透析した。

【0054】タンパク質150mgを含む透析された抽出物のアリコート（70cm長の床寸法及び2.5cmの径を有するセファデックスA25（登録商標）アニオン交換カラム（ファルマシア、スウェーデン国アップサラ）上に充填した。試料を線状流速10cm/時間において緩衝液Bによりイソクラティックに溶離した。HIVプロテアーゼ活性を含む画分（下記のアッセイについての記載を参照）を合わせ、可溶性のタンパク質を、飽和水性（ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ）を添加することにより沈殿し、全（ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ）濃度85%飽和を得た。沈殿したタンパク質を遠心分離により除去し、得られたペレットを緩衝液C（50mM2-（4-モルホリノ）エタンスルホン酸（MES）、pH5.5；150mMNaCl；1mMDTT；1mMEDTA；10%グリセロール）中に溶解した。この沈殿を緩衝液Cに対して18時間透析し、次いで-70℃において凍結した。全粗抽出物を上記記載の方法と同じ方法により、タンパク質150mgを含むアリコートにしてクロマトグラフィーにより精製した。各バッチから得られた最終製造物を集め、34μLのアリコートに分割し、-70℃において保存した。20Lの発酵から回収された最終タンパク質は、分割された基質/分/mgが18.2mmolのHIVプロテアーゼの特異的活性を有し、典型的には300mgであった。

【0055】使用前に、アリコートを緩衝液（下記参照）により最初の濃度の1/38に希釈した（即ち、酵素作用溶液）。

基質：VSFNFPQITL-NH₂、MW1164（クラウスリッヒら、「Proc. Natl. Acad. Sci. USA」86、807（1989）参照）を基質として使用した。この基質は、DMSO中のストック10mMとし、4℃で保存した。使用前に、このストックを緩衝液で希釈し、溶液400μMを得た（即ち、基質作用溶液）。

緩衝液：MES（100mM）、KCl（300mM）及びED

TA（5mM）を蒸留H₂O（90ml）中に溶解し、得られた溶液を濃水性NaOHにより5.5に調整した。後者の溶液をH₂Oにより希釈して100mlとし、緩衝液を得た。

【0056】手順：（1）アッセイ混合物は、基質作用溶液20μl、10%DMSO中の試験化合物の溶液10μl及び酵素作用溶液10μlを混合することによって製造した。（2）このアッセイ混合物を37℃において30分間インキュベートした。（3）反応体を、2%水性トリフルオロ酢酸200μlを添加することによって急冷した。（4）急冷されたアッセイ混合物100μlを流速4ml/分における段階的勾配によるパーキン-エルマー3×3CRC8カラム（パーキンエルマーインコーポレイテッド、米国コネティカット州ノーワーク）を使用するHPLCに付することによって、基質及び生成物（即ち、VSFNFP及びPQITL-NH₂）を分離した。この勾配は下記の通りである：

0.0-0.5分、70%A/30%B；

0.5-3.0分、67%A/33%B；

3.0-5.0分、20%A/80%B；

5.0-6.5分、70%A/30%B；

（上記AはH₂O中の3mM硫酸ドデシルナトリウム/0.05%H₃PO₄であり、Bはアセトニトリル中0.05%H₃PO₄である）。溶離は210nmにおいて監視した。（5）試験化合物なしのアッセイ混合物である対照を工程2～4に同時に付した。

【0057】阻害の考察：分割生成物及び残存の親基質をピークの高さまたは適当なHPLCピークの積分により定量した。基質転化は下記の関係式を使用して算出した：

30 転化（%）=（生成物のピーク高さまたはピーク面積の合計/基質及び生成物のピーク高さまたはピーク面積の合計）×100

試験化合物の酵素阻害は、下記のようにして算出した。

阻害（%）=100-（アッセイ混合物の転化（%）/対照の転化（%））×100

HIV-プロテアーゼの50%阻害をもたらす試験化合物の濃度、即ち、IC₅₀は、下記のようにして測定した：酵素の阻害百分率を、試験化合物の3つの異なる濃度の最小について測定した。その後、IC₅₀を、試験化合物の濃度に対する酵素の阻害百分率をプロットすることによりグラフ上で決定した。組換えHIVプロテアーゼHPLCアッセイにおいて測定された、式1のいくつかの例示化合物のIC₅₀を、次の実施例の後の表IVに掲げる。

【0058】実施例12

式1の化合物の抗ウィルス効果をスクリーニングするために使用される下記の手順は、上記のハラダらにより既に報告されたHTLV-I形質転換された細胞を利用するブラクアッセイから改作した。HTLV-I形質転換された細胞は、それとともにHIVが細胞中で複製する

速度が速いので使用した。1. 試験化合物をジメチルスルホキシド中に溶解して、濃度を5mg/mlとする。得られた溶液を使用まで4℃で貯蔵することができる。

2. 得られた溶液をRPMI1640（ギブコラボラトリーズ、米国マサチューセッツ州ローレンス）中に希釈して、試験される最終濃度の4倍とする。RPMI1640中に希釈すると、この溶液は、4時間以内に細胞培養アッセイにおいて使用される。

3. この4X溶液（50μl）を96ウェルの平底微滴定プレートに3部ウェルに添加した。RPMID（50μl）を対照ウェルにも添加する。

4. HEPES緩衝されたRPMI1640（pH=7.2）50μl中のC8166細胞（5×10⁴）、10%熱不活性化化合物されたウシ胎児血清（FCS）、12.5μl/mlゲンタマイシン（完全培地）を全ウェルに添加する。

5. 完全培地100μl中の50倍TCID₅₀のH9/HTLV-III Bストック（50%FCS中の細胞培養上清として液体窒素中に保存される）を、全てのウェルに添加する。ウィルスストックの感染滴定量は、C8166細胞上の希釈終点により予め決定されたものと同じである。ストックの滴定量は、-193℃において保存した場合には、6～12時間安定である。

6. 次いで、微滴定プレートを37℃、5%CO₂ 湿潤化されたインキュベーターの水平な棚上に72時間置く。*

*【0059】7. 次いでプレートを外して、低電力相光学顕微鏡により各ウェル内のシンシチウムの中心を計測する。いくつかのシンシチウムの形成の証拠を示す細胞の各クラスターをシンシチウムの1中心として計測する。対照ウェルは、各ウェル毎に25～75のシンシチウムの中心を有する。

8. シンシチウム形成の阻害百分率は、下記式により算出する。

10 阻害(%) = 100 × { (#対照ウェル中のシンシチウム中心 - #試験ウェル中のシンシチウム中心) / (#対照ウェル中のシンシチウム中心) }

シンシチウム形成の50%阻害をもたらす試験化合物の濃度、即ちEC₅₀は、工程3の作用溶液の連続希釈技術を使用して、及び種々の濃度の試験化合物に対するシンシチウム形成の観察された阻害百分率をグラフ上にプロットする非線状回帰分析を使用して決定される。下記表IVには、実施例10の組換えHIVプロテアーゼHPLCアッセイから得られた（即ちIC₅₀（nM））及び実施例11のブラクアッセイから得られた（即ちEC₅₀（nM））式1の例示化合物のアッセイの結果が示されている。表IV中に示される化合物のいくつかについては、EC₅₀が測定されていないことに注意されたい（ND）。

【0060】

【表4】

表IV

番号	化合物	IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)
1	N-tert-ブチル-1-{3(S)-(ベンジル-オキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-(4-フルオロフェニル)-ブチル}-4(R)-(フェニルチオ)-ビペリジン-2(S)-カルボキサミド (実施例5に記載)	9.5	ND
2	N-tert-ブチル-1-{3(S)-(ベンジル-オキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェニルビペリジン-2(S)-カルボキサミド(表Iの化合物1)	400	ND
3	N-tert-ブチル-1-{3(S)-(ベンジル-オキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-ベンジルビペリジン-2(S)-カルボキサミド(表Iの化合物2)	460	ND
4	N-tert-ブチル-1-{3(S)-(ベンジル-オキシカルボニルアミノ)-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}-4(R)-フェニルスルホニル)-ビペリジン-2(S)-カルボキサミド	30	1400

(表Iの化合物3)

【0061】

- 5 N-tert-ブチル-1- {3 (S) - (ベンジル-
オキシカルボニルアミノ) - 2 (R) -
ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -
4 (R) - フェニルチオ) -
ビペリジン-2 (S) - カルボキサミド

(表Iの化合物4)

- 6 N-tert-ブチル-1- {3 (S) - (ベンジル-
オキシカルボニルアミノ) - 2 (R) -
ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -
4 (R) - フェノキシビペリジン-2 (S) -
カルボキサミド (表Iの化合物5)

- 7 N-tert-ブチル-1- {3 (S) - (ベンジル-
オキシカルボニルアミノ) - 2 (R) -
ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -
4 (R) - シクロヘキシルビペリジン-2 (S) -
カルボキサミド (表Iの化合物7)

- 8 N-tert-ブチル-1- {3 (S) - { {N-
ベンジル-オキシカルボニル} バリル} アミノ} -
2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -
4 (R) - (フェニルチオ) ビペリジン-
2 (S) - カルボキサミド (表Iの化合物1)

- 9 N-tert-ブチル-1- {3 (S) - { {N-
(ベンジル-オキシカルボニル) -
アスバラギニル} アミノ} - 2 (R) -
ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -
4 (R) - (フェニルチオ) ビペリジン-
2 (S) - カルボキサミド (表Iの化合物2)

【0062】

30

- 10 N-tert-ブチル-1- {3 (S) - { {N-
(ベンジル-オキシカルボニル) -
バリル} アミノ} - 2 (R) -
ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -
4 (R) - フェニルビペリジン-2 (S) -
カルボキサミド (表Iの化合物4)

- 11 N-tert-ブチル-1- {3 (S) - { {N-
(ベンジル-オキシカルボニル) -
イソロイシル} アミノ} - 2 (R) -
ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -
4 (R) - フェニルビペリジン-2 (S) -
カルボキサミド (表Iの化合物5)

- 12 N-tert-ブチル-1- {3 (S) - {N-
(ベンジル-オキシカルボニル) -
アスバラギニル} アミノ} - 2 (R) -
ヒドロキシ-4-フェニルブチル} -
4 (R) - フェニルビペリジン-2 (S) -
カルボキサミド (表Iの化合物6)

- 13 N-tert-ブチル-1- {3 (S) - {N-
(ベンジル-オキシカルボニル) -

	バリル} アミノ} - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - フェニルピペリジン-2 (S) - カルボキサミド (表 I I の化合物 7)		
1 4	N-tert-ブチル-1 - { 3 (S) - { N- (ベンジル-オキシカルボニル) - バリル} アミノ} - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - (フェニルスルホニル) - ピペリジン-2 (S) - カルボキサミド (表 I I の化合物 8)	2.3	40
1 5	N-tert-ブチル-1 - { 3 (S) - { N- (ベンジル-オキシカルボニル) - アスパラギニル} アミノ} - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - (フェニルスルホニル) - ピペリジン-2 (S) - カルボキサミド (表 I I の化合物 9)	2.9	1270
1 6	N-tert-ブチル-1 - { 3 (S) - { N- (ベンジル-オキシカルボニル) - バリル} アミノ} - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - フェノキシピペリジン- 2 (S) - カルボキサミド (表 I I の化合物 1 0)	2.7	150
1 7	N-tert-ブチル-1 - { 3 (S) - { N- (ベンジル-オキシカルボニル) - アスパラギニル} アミノ} - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - フェノキシピペリジン- 2 (S) - カルボキサミド (表 I I の化合物 1 1)	2.5	42
1 8	N-tert-ブチル-1 - { 3 (S) - { N- (ベンジル-オキシカルボニル) - バリル} アミノ} - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - (2-ピリジニルオキシ) - ピペリジン-2 (S) - カルボキサミド (表 I I の化合物 1 2)	1.8	56
1 9	N-tert-ブチル-1 - { 3 (S) - { N- (ベンジル-オキシカルボニル) - バリル} アミノ} - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - 4 (R) - シクロヘキシルピペリジン- 2 (S) - カルボキサミド (表 I I の化合物 1 3)	8	200
2 0	N-tert-ブチル-1 - { 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニル-3 (S) -	3.1	12

【0063】

【0064】

51

52

- { (N- (2-キノリニルカルボニル) バリル} アミノ} ブチル} - 4 (R) - (フェニルチオ) ビペリジン- 2 (S) - カルボキサミド (実施例7の標記化合物)
- 2 1 N-tert-ブチル- 1 - { 2 (R) - 5.4 15
ヒドロキシ- 4 - フェニル- 3 (S) -
{ {N- (2-キノリニルカルボニル) -
アスパラギニル} アミノ} ブチル} -
4 (R) - フェノキシビペリジン- 2 (S) -
カルボキサミド (表 I I I の化合物 1)
- 2 2 N-tert-ブチル- 1 - { 2 (R) - 4.7 450
ヒドロキシ- 4 - フェニル- 3 (S) -
{ {N- (2-キノリニルカルボニル) -
アスパラギニル} アミノ} ブチル} -
4 (R) - (フェニルスルホニル) ビペリジン-
2 (S) - カルボキサミド
(表 I I I の化合物 2)
- 2 3 N-tert-ブチル- 1 - { 2 (R) - 1.8 10
ヒドロキシ- 4 - フェニル- 3 (S) -
{ {N- (2-キノリニルカルボニル) -
アスパラギニル} アミノ} ブチル} -
4 (R) - (フェニルチオ) ビペリジン-
2 (S) - カルボキサミド
(表 I I I の化合物 3)
- 2 4 N-tert-ブチル- 1 - { 2 (R) - 2.3 16
ヒドロキシ- 4 - フェニル- 3 (S) -
{ {N- (2-ナフタレニルカルボニル) -
バリル} アミノ} ブチル} - 4 (R) -
(フェニルチオ) ビペリジン- 2 (S) -
カルボキサミド (表 I I I の化合物 4)
- 2 5 N-tert-ブチル- 1 - { 2 (R) - 1.9 33
ヒドロキシ- 3 (S) - { {N- (2-
ナフタレニルカルボニル) -
アスパラギニル} アミノ} - 4 -
フェニルブチル} - 4 (R) -
(フェニルチオ) ビペリジン- 2 (S) -
カルボキサミド (表 I I I の化合物 5)
- 2 6 N-tert-ブチル- 1 - { 3 (S) - 3.5 24
{ {N- (ベンジルオキシカルボニル) -
バリル} アミノ} - 2 (R) -
ヒドロキシ- 4 - (4-フルオロフェニル) -
ブチル} - 4 (R) - (フェニルチオ) -
ビペリジン- 2 (S) - カルボキサミド
(実施例6に記載)

【0065】

【0066】

- 2 7 N-tert-ブチル- 1 - { 2 (R) - 4.9 500
ヒドロキシ- 4 - フェニル- 3 (S) -
{ {N- { (2-ビリジニル-メトキシ) -
カルボニル} イソロイシル} アミノ} -

53

54

- ブチル} - 4 (R) - フェニルピペリジン -
 - 2 (S) - カルボキサミド
 (実施例8の標記化合物)
- 28 N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - 16 500
 (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -
 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニル-
 ブチル} - 4 (R) - (2-ビリジニルチオ) -
 ピペリジン-2 (S) - カルボキサミド
 (表Iの化合物8)
- 29 N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - 8 140
 (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -
 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニル-
 ブチル} - 4 (R) - (4-ビリジニルチオ) -
 ピペリジン-2 (S) - カルボキサミド
 (表Iの化合物9)
- 30 N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - 19 822
 (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -
 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニル-
 ブチル} - 4 (R) - (2-ビリミジニル-
 チオ) ピペリジン-2 (S) - カルボキサミド
 (表Iの化合物10)
- 31 N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - 12 290
 (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -
 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニル-
 ブチル} - 4 (R) - (4, 6-ジメチル-
 2-ビリミジニルチオ) ピペリジン-
 2 (S) - カルボキサミド
 (表Iの化合物11)
- 32 N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - 10 ND
 (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -
 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニル-
 ブチル} - 4 (R) - (ベンジルチオ) -
 ピペリジン-2 (S) - カルボキサミド
 (表Iの化合物12)
- 33 N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - 3.2 11
 { {N- (ベンジルオキシカルボニル) -
 バリル} アミノ} - 2 (R) - ヒドロキシ-
 4-フェニルブチル} - 4 (R) -
 (2-ビリジニルチオ) ピペリジン-
 2 (S) - カルボキサミド
 (表Iの化合物14)
- 34 N-tert-ブチル-1 - {3 (S) - 2.5 11
 { {N- (ベンジルオキシカルボニル) -
 バリル} アミノ} - 2 (R) - ヒドロキシ-
 4-フェニルブチル} - 4 (R) -
 (4-ビリジニルチオ) ピペリジン-
 2 (S) - カルボキサミド
 (表Iの化合物15)

【0067】

【0068】

55		56
35	N-tert-ブチル-1-{3(S)- {N-(ベンジルオキシカルボニル)- バリル}アミノ}-2(R)-ヒドロキシ- 4-フェニルブチル}-4(R)- (2-ビリジニルチオ)ピペリジン- 2(S)-カルボキサミド (表I Iの化合物16)	3.7 15
36	N-tert-ブチル-1-{3(S)- {N-(ベンジルオキシカルボニル)- バリル}アミノ}-2(R)-ヒドロキシ- 4-フェニルブチル}-4(R)- (4,6-ジメチル-2-ビリジニルチオ)- ピペリジン-2(S)-カルボキサミド (表I Iの化合物17)	3.0 9
37	N-tert-ブチル-1-{3(S)- {N-(ベンジルオキシカルボニル)- バリル}アミノ}-2(R)-ヒドロキシ- 4-フェニルブチル}-4(R)- (ベンジルチオ)-ピペリジン-2(S)- カルボキサミド(表I Iの化合物18)	2.3 7
38	N-tert-ブチル-1-{2(S)- ヒドロキシ-3(S)-{N-{N- メチル-N-(2-ビリジニルメチル)- アミノ}カルボニル}バリル}-4- フェニルブチル}-4(R)-(フェニルチオ)- ピペリジン-2(S)-カルボキサミド (実施例9の標記化合物)	4.3 14

本明細書中に記載の方法により製造される式1のその他 *のブラクアッセイから得られた結果、即ちEC₅₀。(n
の化合物を、特性化されたマスペクトルのデータ、実 30 M)とともに、表V、VI及びVIIに示す。
施例11の組換えHIVプロテアーゼHPLCアッセイ 【0069】
から得られた結果、即ちIC₅₀。(nM)及び実施例12* 【表5】

表V

番号	式N-tert-ブチル-1-{2(R)- ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)- {N-(2-キノリニルカルボニル)- バリル}アミノ}ブチル}-Y-ピペリジン- 2-カルボキサミド(式中、Yは下記に示す 通りである)を有する式1の化合物	FAB/MS (m/z) (M+H) ⁺	IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)
1	4(R)-(2-ビリジニルチオ)	712	3.6	7
2	4(R)-{(4-ビリジニルメチル)- チオ}	725	2.8	4
3	4(R)-(2-ビリジニルメトキシ)	709	3.9	24
4	4(R)-{(4,6-ジメチル-2- ビリジニル)チオ}	740	2.7	8
5	4(R)-(4-ビリジニルチオ)	711	1.5	3
6	4(R)-(2-ビリジニルチオ)	711	1.9	4
7	4(R)-フェノキシ	694	3.4	14
8	4(R)-{(3-ビリジニルメチル)-	725	2.2	3

57		58		
	チオ}			
9	4 (R) - { (2-ビリジニルメチル) - チオ}	725	4.2	5
10	4 (R) - (2-ビリジニルオキシ)	696	3.2	25
11	4 (R) - { (4, 6-ジメチル-2- ビリジニル) オキシ}	724	4.0	20
12	4 (R) - { (4-メチル-2- ビリジニル) オキシ}	710	4.5	44
13	4 (R) - { (2, 6-ジメチル-4- ビリジニル) オキシ}	724	3.6	17
14	4 (R) - (フェニルスルホニル)	756	2.9	23
15	4 (R) - { (4-フルオロフェニル) - オキシ}	712	2.6	22
16	4 (R) - (4-ビリジニルメトキシ)	709	4.2	22
17	4 (R) - { (2-ビリジニルメチル) - スルホニル}	757	2.4	33
18	4 (R) - { (3-ビリジニルメチル) - スルホニル}	757	1.8	67
19	4 (R) - { (4-ビリジニルメチル) - スルホニル}	757	4.6	73
20	4 (R) - (2-ビリジニルスルホニル)	743	1.7	13
21	4 (R) - (4-ビリジニルスルホニル)	743	1.7	25
22	4 (R) - { (2, 6-ジメチル-4- ビリジニル) チオ}	740	2.4	11
23	4 (R) - { (4-メチル-2- ビリジニル) チオ}	726	2.8	16
24	4 (R) - (3-ビリジニルメトキシ)	709	3.7	53

【0070】

* * 【表6】

表VI

番号	式N-tert-ブチル-1-{2(R)- ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)- { {N-(2-キノリニルカルボニル)- B} アミノ} ブチル}-Y-ビペリジン- 2-カルボキサミド(式中、B及びYは 下記に示す)を有する式1の化合物	FAB/MS (m/z) (M+H) ⁺	IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)	
	B	Y			
1	-tert-ブチル- グリシル	4(R)-(フェニル- チオ)	724	3.0	12
2	アスパラギニル	4(R)-{(4、6- ジメチル-2-ビリミ- ジニル)}チオ	755	2.2	42
3	アスパラギニル	4(R)-(2-ビリミ- ジニルチオ)	727	2.1	60
4	-(N'-メチ- ル)アスパラギー- ニル	4(R)-フェノキシ	723	3.7	13
5	-tert-ブチル-	4(R)-{(3-ビリ-	740	2.2	8

59			60		
グリシル	ジニルメチル) チオ}				
6 スレオニル	4 (R) - (フェニル-スルホニル)	744	2.6	61	
7 -tert-ブチル-グリシル	4 (R) - (4-ビリジニルスルホニル)	757	2.1	29	
8 -tert-ブチル-グリシル	4 (R) - (2-ビリジニルスルホニル)	757	2.9	44	

【0071】

* * 【表7】

表VII

番号	式N-tert-ブチル-1- {3 (S) - { {X} アミノ} - 2 (R) - ヒドロキシ-4-フェニルブチル} - Y - ビペリジン-2 (S) - カルボキサミド (式中、X及びYは下記に示す) を有する式1の化合物	FAB/MS (m/z) (M+H) ⁺	IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)
	X	Y		
1 *	(2, 6-ジメチルフェノキシ) アセチル	4 (R) - { (3-ビリジニルメチル) - チオ }	633	2.7 35
2	(2, 4, 6-トリメチルフェノキシ) アセチル	4 (R) - (4-ビリジニルチオ)	633	3.7 47
3	フェノキシ-アセチル	4 (R) - (4-ビリジニルチオ)	591	34 ND
4	(2, 6-ジメチルフェノキシ) アセチル	4 (R) - (4-ビリジニルチオ)	619	3.1 20
5	(2-メチル-フェノキシ) -アセチル	4 (R) - (4-ビリジニルチオ)	605	6.2 140
6	(2, 4-ジクロロフェニル) -カルボニル	4 (R) - (4-ビリジニルチオ)	629	5.4 340
7	(2, 5-ジクロロフェニル) -カルボニル	4 (R) - (4-ビリジニルチオ)	629	9.8 360
8	(2, 6-ジフルオロフェニル) -カルボニル	4 (R) - (4-ビリジニルチオ)	597	14 340
9	(5-フルオロ-2-メチル-フェニル) -カルボニル	4 (R) - (4-ビリジニルチオ)	593	6.8 ND

【0072】*化合物番号1の製造方法は、実施例10に記載されている。
式1の化合物のその他の例として、下記のものを挙げる

ことができる：N-tert-ブチル-1- {2 (S) - ヒドロキシ-4-フェニル-3 (S) - { {N-(2-キノリニルカルボニル) アスバラギニル} アミノ} ブチ

61

ル} - 4 (R) - (4-ビリジニルチオ) ビペリジン-
2 (S) - カルボキサミド、N-tert-ブチル-1-
{4-(4-フルオロフェニル)-2 (R)-ヒドロキ
シ-3 (S) - { {N-(2-ナフタレニルカルボニ
ル) バリル} アミノ} ブチル} - 4 (R) - (2-ビリ
ミジニルチオ) ビペリジン-2 (S) - カルボキサミ
ド、N-tert-ブチル-1- {2 (R)-ヒドロキシ-*

62

* 4-フェニル-3 (S) - { {N-(2-ビリジニルカ
ルボニル) バリル} アミノ} ブチル} - 4 (R) - フェ
ノキシビペリジン-2 (S) - カルボキサミド、N-te
rt-ブチル-1- {2 (R)-ヒドロキシ-4-フェニ
ル-3 (S) - { {N-(2-ビリジニルカルボニル)
アスバラギニル} アミノ} ブチル} - 4 (R) - フェ
ノキシビペリジン-2 (S) - カルボキサミド。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/12	2 1 1	8829-4C		
401/14	2 1 1	8829-4C		
/(C 0 7 D 401/12				
211:00				
215:00)				
(C 0 7 D 401/12				
211:00				
213:00)				
(C 0 7 D 401/14				
211:00				
213:00				
215:00				
239:00)				
(72)発明者 フランソワ スージー			(72)発明者 ビエール ラヴァレ	
カナダ ジェイ6ダブリュー 5エヌ4			カナダ ジェイ7エイ 4ビー2 ケベッ	
ケベックラシェネー ローリア プールヴ			ク ローズメール デュー シェミノ	
ァード 545			366	
(72)発明者 クリスチャン ヨアキム			(72)発明者 ビエール ルイ ボーリュ	
カナダ エイチ7ジー 4ティー5 ケベ			カナダ エイチ2ジェイ 2ゼット9 ケ	
ック ラヴァル ジアンシェッティ 63			ベック モントリオール サン アンドレ	
			4741	